

HERPES ENZEPHALITIS
BEHANDLUNGSERFOLGE MIT CYTOSIN-ARABINOSID
AN ZWEI EIGENEN FÄLLEN

1970

EDITH KNOTT

Aus dem Städtischen Krankenhaus München-Schwabing,
Lehrkrankenhaus der Ludwig Maximilians-Universität
München für die Bereiche Innere Medizin und Chirurgie
IV. Medizinische Abteilung
Chefarzt Dr. E. Holzer

HERPES ENZEPHALITIS
BEHANDLUNGSERFOLGE MIT CYTOSIN-ARABINOSID
AN ZWEI EIGENEN FÄLLEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

EDITH KNOTT

aus

München

Jahr

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter : Chefarzt Dr.E. Holzer

Mitberichterstatter : Prof. Dr.H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.3.1978



Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Gliederung

I Einleitung

II Wesen des Herpes

1) Klinik

A) Herpes hominis(simplex)-Infektionen

a) Primärerkrankungen

b) Herpesrezidive

B) Varizellen - Zoster

C) Herpes simiae

2) Viren der Herpesgruppe

3) Pathologisch-histologische Veränderungen

III Methodik: diagnostische Untersuchungsmethoden

1. Elektronenmikroskopische Untersuchung

2. Kultur

3. Liquor

4. Biopsie

5. Elektroenzephalographie

6. Kontrastradiologische Untersuchungen

(Carotisangiographie)

7. Isotopenenzephalographie

8. Computer-Tomographie

9. Serologie

10. Immunofluoreszenz

IV Therapie

V Cytosin-Arabinosid

1. Biochemie und Wirkungsmechanismus

2. Pharmakologische Wirkung

Gliederung (Fortsetzung)

3. Nebenwirkungen
 4. Applikationsart
 5. Indikationen
 6. Kontraindikationen
- VI Eigene Ergebnisse
- A) Fall 1
 1. Klinischer Verlauf
 2. Methodik
 3. Beurteilung
 - B) Fall 2
 1. Klinischer Verlauf
 2. Methodik
 3. Beurteilung
- VII Bisherige Ergebnisse in der Literatur
- VIII Diskussion der Ergebnisse in der Literatur,
einschließlich der eigenen Fälle
- IX Zusammenfassung
- X Literaturangaben (Verzeichnis)

Anlagenverzeichnis

Abbildungen:

(OZ)

- 1 Schema über Angriffspunkte des Cytosin-Arabinosids
- 2 Nomogramm
- 3a Graphische Darstellung des Eiweiß im Liquor bei Fall 1
- 3b Graphische Darstellung des Zuckers im Liquor bei Fall 1
- 3c Graphische Darstellung der Pleozytose im Liquor bei Fall 1
- 3d Graphische Darstellung des Eiweißquotienten im Liquor bei Fall 1
- 4a-c Graphische Darstellung des Eiweiß (Elektrophorese) im Serum bei Fall 1
- 4d Graphische Darstellung der Erythrozyten bei Fall 1
- 4f Graphische Darstellung des Hämatokrit (HCT) bei Fall 1
- 4g Graphische Darstellung der Leukozyten bei Fall 1
- 4h Graphische Darstellung der Thrombozyten bei Fall 1
- 5a Graphische Darstellung des Eiweiß im Liquor bei Fall 2
- 5c Graphische Darstellung der Pleozytose im Liquor bei Fall 2
- 5d Graphische Darstellung des Eiweißquotienten im Liquor bei Fall 2
- 6a Graphische Darstellung der Thrombozyten bei Fall 2
- 6b Graphische Darstellung der Erythrozyten bei Fall 2
- 6c Graphische Darstellung der Leukozyten bei Fall 2
- 7 Graphische Darstellung der Dosierung mit Cytosin-Arabinosid bei einigen Enzephalitisfällen zu Tabelle III
- 8 Graphische Darstellung der Ergebnisse der Therapie an 168 Enzephalitisfällen
- 9 Graphische Darstellung der Aufteilung des Patientengutes in behandelte und unbehandelte Enzephalitisfälle
- 9a Prozentuale Aufgliederung

Abbildungen:

(OZ)

- 10 Graphische Darstellung : Prozentuale Aufgliederung behandelter und unbehandelter Enzephalitisfälle, deren Erfolgsbeurteilung in der Literatur ausführlich beschrieben ist, einschl. eigener Fälle (zu Tabelle IV)
- 10a Prozentuale Aufgliederung der Erfolgsbeurteilung (zu Tabelle IV)
- 11 Graphische Darstellung der mit IDU und AraC behandelten Fälle, die in der Literatur ausführlich beschrieben sind, einschl. der eigenen Enzephalitisfälle, prozentuale Aufgliederung (zu Tabelle V)
- 11a Graphische Darstellung der prozentualen Aufgliederung der Erfolgsbeurteilung : Gegenüberstellung IDU - AraC (zu Tabelle V)
- 12 Graphische Darstellung: Relation des Therapieerfolgs durch AraC zu den verschiedenen Altersgruppen

Tabellen

- I Wirkung der spezifischen Therapie oder Nichtbehandlung bei aus der Literatur bekannten und eigenen Enzephalitisfällen
- Ia Prozentuale Aufteilung des gesamten Patientengutes in behandelte und unbehandelte Enzephalitisfälle mit Erfolgsbeurteilung (s. auch Abb. 9 u. 9a)
- II Ergebnisse aufgrund der spezifischen Therapie an 166 und 2 eigenen Enzephalitisfällen hinsichtlich des Überlebens (s. auch Abb.8)
- III Spezifische Therapie mit Cytosin-Arabinosid bei 21 Herpes-Enzephalitisfällen
- IV Prozentuale Aufgliederung behandelter und unbehandelter Enzephalitisfälle, deren Erfolgsbeurteilung in der Literatur ausführlicher (hinsichtlich der Restschäden) beschrieben ist (einschl. der eigenen Enzephalitisfälle).(s. Abb. 10 und 10a)

Tabellen

- V Prozentuale Aufgliederung der mit IDU und AraC behandelten Fälle, einschließlich der eigenen Enzephalitisfälle, mit Erfolgsbeurteilung.
(s. Abb. 11 und 11a)

I. EINLEITUNG

Cytosin-Arabinosid wird schon seit einigen Jahren als Cytostatikum mit Erfolg eingesetzt. Seit längerer Zeit ist auch eine virostatistische Wirkung auf DNS-Viren, insbesondere der Herpes-Gruppe bekannt. Die Wirkung beruht auf Hemmung der DNS-Synthese dieser Viren.

Schon lange war man daran interessiert, eine Substanz zu finden, die die langwierigen und schmerzhaften Herpes-Infektionen zum Abklingen bringen würde. Ein ganz besonderes Anliegen war es jedoch, die gefährliche, wenn auch selten vorkommende Herpes-Enzephalitis therapeutisch bewältigen zu können.

Da es sich bei Cytosin-Arabinosid um eine cytostatische Substanz handelt, sollte seine Anwendung auf ernste Formen der Herpes-Erkrankung beschränkt bleiben. Hier ist die Herpes-Enzephalitis zu nennen, da sie mit einer sehr hohen Letalitätsrate behaftet ist und auch bei Heilung meist größere Restschäden hinterläßt. Problematisch wird die Behandlung solcher Patientengruppen, die durch Vorliegen maligner Erkrankungen oder Immunmangel häufiger an Herpes-Infektionen erkranken und dann durch die zusätzliche Herpes-Infektion lebensbedroht sind, da zwar die Herpes-Infektion beendet werden, die vorliegende Grundkrankheit jedoch unter Umständen verschlimmert werden könnte.

In dieser Arbeit werden zwei eigene Fälle beschrieben, an deren Verlauf die Wirkung von Cytosin-Arabinosid einschließlich seiner Nebenwirkungen aufgezeigt werden soll. Vergleichend

werden in der Literatur zitierte Fälle, die mit Cytosin-Arabinosid oder Analogen behandelt wurden, herangezogen.

Anhand dieser Darstellungen soll die Wirksamkeit des Medikaments, nämlich Cytosin-Arabinosid, erörtert werden und ob und in welchem Umfang man den Einsatz dieser Substanz rechtfertigen kann.

II WESEN DES HERPES

Das Krankheitsbild des Herpes (20, 39, 40, 43, 38) weist je nach dem verursachendem Virus der Herpesgruppe (Herpesvirus hominis, Typ 1 und 2, Herpesvirus simiae, Varizella - Zoster), die sich strukturell und in ihren biochemischen Eigenschaften unterscheiden, eine Anzahl von Erscheinungsformen auf.

Die Erstinfektion bei Antikörper-freien Personen wird meist symptomlos in der Kindheit überstanden oder verläuft als Herpes der Haut, der Schleimhäute, der Kornea oder als traumatischer Herpes. Generalisierte Formen, d.h. mit Beteiligung innerer Organe bzw. des ZNS sind selten, dann aber meist sehr gefährlich.

Die Rezidive kommen bei Antikörper-Trägern fast ausschließlich als lokalisierte Formen vor. Gelegentlich wird bei einem am Auge vorkommenden Rezidiv auch eine Ausbreitung auf das ZNS über eine korneale Infektion durch das Herpesvirus hominis - verlaufend unter dem Bilde einer Enzephalitis - beobachtet.

1) Klinik

Die Klinik der einzelnen Herpes-Infektionen, wobei man zwischen Primär- und Rezidiverkrankungen unterscheiden kann, zeigen folgende Krankheitsbilder, die außer der Enzephalitis hier nur kurz beschrieben werden sollen:

A) Herpesvirus hominis(simplex)-Infektionen

a) Primärerkrankungen

Es handelt sich vorwiegend um Erkrankungen der

Haut und Schleimhäute.

Sie werden durch das Herpesvirus hominis verursacht.

(Die Bezeichnung herpes virus hominis ist zutreffender als früher herpes simplex, da auch schwere Formen wie die generalisierte oder die Enzephalitis durch dieses Virus hervorgerufen werden können.)

Sie äußern sich durch stecknadelkopf- bis linsengroße Effloreszenzen auf gerötetem Grund, die nach einer Inkubationszeit von 4 - 8 Tagen entstehen und unter Blasenbildung in 6 - 10 Tagen abheilen. Gelegentlich ist erhöhte Temperatur oder Fieber vorhanden.

Weitere Beschwerden richten sich nach der Lokalisation des Herpes, der hier vorkommt als

- aa) herpes simplex oder labialis
- ab) gingivostomatitis herpetica
- ac) rhinitis herpetica
- ad) traumatischer Herpes, d.i. der sog. Inokulationsherpes als Infektion im Laboratorium
- ae) herpes genitalis

Dieses Krankheitsbild kann bei Männern und Frauen gleichermaßen im Genitalbereich vorkommen und ist an sich harmlos. Gefährlich kann das Virus jedoch bei Schwangeren werden, wenn es während des Geburtsvorgangs auf das Neugeborene übertragen wird und bei diesem dann möglicherweise eine generalisierte Form des Herpes auszulösen imstande ist.

- af) Aphthoid Pospischill - Feyrter (20)

Als Sekundärerkrankung selten vorkommende Herpes-

Virus-Infektion bei resistenzgeschwächten Säuglingen, z.B. nach Masern, Keuchhusten, Dystrophie. Es äußert sich durch plötzliches Auftreten multipler bläschenförmiger Effloreszenzen.

- ag) Ekzema herpeticum (herpes simplex disseminatus).

Diese Form entsteht durch Übertragung des Herpes simplex virus auf eine Ekzemhaut.

- ah) herpes generalisatus. Die Erkrankung ist hier nicht lokalisiert und nur auf Haut und Schleimhäute beschränkt, sondern greift auf Organe wie Leber, Milz, Lunge, Nieren, sowie Knochenmark (KM) oder Zentralnervensystem (ZNS) über. Der Herpes generalisatus kommt gelegentlich bei Neugeborenen vor, wobei das Virus von der Mutter während der Geburt oder von anderen Personen kurz nach der Geburt übertragen wird. Es handelt sich dabei auch bei der Mutter meist um eine Erstinfektion kurz vor oder während der Geburt, so daß auch keine passiv übertragenen Antikörper bei dem Neugeborenen vorhanden sein können. Bei den erkrankten Neugeborenen ist in etwa 44 % eine Beteiligung des ZNS vorhanden (40, 57), bei etwa 40 % kommen Blutungen vor (52). Die Symptomatik ergibt sich entsprechend den beteiligten Organen. Es handelt sich immer um eine schwere Erkrankung, bei der die Sterblichkeit nach JOHN et al. 80 % (40) und nach WITZLEBEN und DRISCALL (1965) sogar 90 % (88) betragen soll. Außerdem kommen noch als Primärerkrankungen
- ai) die Keratokonjunktivitis herpetica (keratitis

dendritica, herpes corneae), die zu einer Trübung der Hornhaut führen kann, und

- aj) die Meningoenzephalitis herpetica, welche als Mitbeteiligung bei einem generalisierten Herpes oder als alleinige Manifestation auftreten kann (ausführliche Beschreibung s.u.), vor.

b) Herpesrezidive

Diese sind bei allen Krankheitsformen möglich; selten jedoch rezidivieren die herpetische Enzephalitis, die Rhinitis und der herpes traumaticus, sehr oft dagegen die einfachen Formen des Herpes einschließlich des herpes genitalis, häufig auch die gingivostomatitis und die keratitis herpetica.

B) Varizellen - Zoster

Zu der Gruppe der Herpeserkrankungen gehören auch die Varizellen und der Zoster (20, 38). Beide werden durch das selbe Virus verursacht. Es handelt sich lediglich um zwei Manifestationsformen, wobei die Varizellen exanthemisch auftreten, der Zoster jedoch vorwiegend auf die Dermatome eines oder mehrerer sensorischer Nerven lokalisiert bleibt (20, 35, 50). Die verschiedenen Manifestationsformen sind bedingt durch den Immunstatus; Varizellen entstehen bei Erstkontakt, Zoster entwickelt sich beim Teil-Immunen. Gelegentlich disseminiert der Zoster (4 %). Bei Vorliegen maligner Erkrankungen besteht sogar eine Häufigkeit zur Disseminierung bei etwa 40 %

der Erkrankten, von denen dann durch die aufgepfropfte Sekundärinfektion wiederum 45 % an der Grundkrankheit sterben (22, 72).

Wie FORTUNY und andere an Krankenhauspatienten feststellen konnten, liegt die Häufigkeit der Erkrankung normalerweise bei 0,2 %, bei gleichzeitigem Vorliegen maligner Erkrankungen mit schlechter Immunlage jedoch bei 0,85 % (23), wobei hier die Varizellen oder der Zoster lebensbedrohend werden können (31, 58, 59).

Bei schwerem Verlauf kann bei beiden Manifestationen dieser Virusinfektion eine Enzephalitis vorhanden sein.

C) Herpes simiae

Das Herpesvirus simiae ist eine Affenvariante, die weitgehend dem Herpesvirus hominis entspricht, beim Affen jedoch kaum Krankheitserscheinungen verursacht. Beim Menschen wird hingegen durch dieses Virus eine fast immer tödlich verlaufende ascendierende Myelo-enzephalitis hervorgerufen (20). Erwähnenswert ist das Virus deshalb, weil es gelegentlich bei Laboratoriumsversuchen von Affennierenzellen, welche zur Viruszüchtung herangezogen werden und wo es häufig zu finden ist, auf den Menschen übertragen werden kann. Außerdem ist eine Übertragung durch Kratz- oder Bißverletzungen virusausscheidender Affen möglich.

Der Vollständigkeit halber seien noch das Cytomegalievirus und das Epstein-Barr Virus erwähnt, welche ebenfalls in die Gruppe der Herpes-Viren gehören und

beim Menschen Erkrankungen verursachen.

Ad aj) Meningo-enzephalitis herpetica

Die Enzephalitis oder Meningo-enzephalitis herpetica kann, wie schon erwähnt, als Mitbeteiligung bei einer generalisierten Herpes oder als alleinige Manifestation vorkommen (20). Sie wird auch als akute nekrotisierende Enzephalitis (pathologisch-anatomische Bezeichnung) bezeichnet (1, 43, 71).

Es handelt sich meistens um eine Primärinfektion, die unter dem Bilde einer aseptischen Meningitis - 0,6 - 0,7 % aller aseptischen Meningitiden sind durch das Herpesvirus verursacht (20) -, einer Meningo-enzephalitis oder einer reinen Enzephalitis verläuft, wobei die Inkubationszeit bisher unbekannt ist (20). Sie kann gerakut mit tonisch klonischen Krampfanfällen unter intrakranieller Drucksteigerung in 7 - 14 Tagen im Koma zum Tode führen oder wochenlang schubweise verlaufen und hier ebenso zum Tode führen oder völlig ausheilen, sowie auch psychische und neurologische Restschäden aller Schweregrade hinterlassen.

Die klinische Feststellung einer herpetischen Enzephalitis ist nicht leicht, da sie ein polymorphes Erscheinungsbild aufweist und praktisch alle Hirnerkrankungen nachahmen kann. So kann sie, nur um einige Beispiele zu nennen, den Verdacht eines cerebralen Tumors, einer tuberkulösen Meningitis,

eines subduralen Empyems, eines Abszesses oder einer Blutung erwecken.

In den meisten Fällen gehen den cerebralen Symptomen influenzaähnliche Prodromi voraus mit mäßigen Fieber, Verdauungsbeschwerden und rhinopharyngealen Affektionen (4, 5, 20, 40, 43, 64).

Die Symptomatik kann sich äußern in Fieber, starken bis mehreren Wochen anhaltenden Kopfschmerzen, Wesensveränderung, Stupor, Halluzinationen, insbesondere auch Störungen des Geruchs und des Geschmacks, Desorientiertheit, Bewußtseinsintrübung bis Koma, epileptischen Krämpfen, Zeichen einer temporalen oder gelegentlich auch frontalen Raumbeschränkung, die zu Ausfällen sensorischer und motorischer Hirngebiete führen kann, was sich dann in Sprach-, Hör-, Sehstörungen und Lähmungen äußert. Wenn das Geschehen auf die Meningen übergreift, zeigt sich eine entsprechende Symptomatik.

L.A. LIVERSEDGE (43) teilt die Herpes-Enzephalitis aufgrund der klinischen Merkmale in vier Formen auf, nämlich in

Form I, die Meningo-enzephalitis mit schlechter Prognose, wo Stupor und Krämpfe mit meningealer Reaktion (Pleozytose bis zu 200 Lymphozyten im Liquor) vorherrschen, in

Form II, die protrahiert verläuft und deren Prognose ebenfalls schlecht ist, und wo es zu

einer akuten Attacke, die 10 - 14 Tage andauert, dann zur Besserung und 6 - 8 Wochen später wieder zu einem Rückfall kommt, in

Form III, die neurochirurgische, den sog. Pseudotumor cerebri, wo sich zeitweise Ausfälle vor allem im Temporallappenbereich mit fokalen EEG-Abnormalitäten und Verlagerung der mittleren Hirnarterie (angiographisch) zeigen und wo im Liquor eine Lymphozytose zu finden ist. Diese Form wird durch eine chirurgische Behandlung angegangen - wie dies auch PAGE (97) und SUNDAL (98) beschreiben und was nach deren Auffassung meist allein schon als therapeutische Maßnahme genüge und eine anzuschließende nicht ganz ungefährliche antivirale Therapie überflüssig machen könne -, was nach unserer Auffassung im fortgeschrittenen Stadium allerdings nicht mehr zu rechtfertigen ist. Auch hier hinterbleiben meist Restschäden. Weiter wird in dieser Aufteilung noch die

Form IV genannt, die als benigne bezeichnet wird, da es hier zu spontaner Besserung kommen kann, jedoch trotzdem auch Restschäden verbleiben können.

Der Gipfel der Erkrankung liegt bei Neugeborenen und Jugendlichen (4), wobei sich heute eine Verschiebung zum späteren Zeitpunkt bemerkbar macht, was vermutlich auf den besseren Lebensstandard (hinsichtlich der Hygiene) zurückzuführen ist (39).

Es handelt sich bei der Herpes-Enzephalitis um eine nekrotisierende Enzephalitis, wobei die

Prädilektionsstellen im Temporallappen, den Inseln und den gyri cingulati zu suchen sind. Meist bleibt die Infektion auf die Rinde beschränkt, kann aber auch auf die weiße Substanz übergreifen. Durch das lokal entstandene Ödem (Pseudotumor) kommt es zur Verschiebung der Strukturen oder unklarer Abgrenzung von grauer zu weißer Substanz (1), wodurch der Verdacht zunächst auf einen Tumor gelenkt sein kann, jedoch Gefäßverschiebungen, wie sie bei malignen Tumoren häufig vorkommen, fehlen.

2) Viren der Herpes-Gruppe

Unter den Viren der Herpes-Gruppe - herpesvirus hominis, Typ 1 und 2, varizella-zoster, herpesvirus simiae (Affenvariante, auch als Herpes B virus bezeichnet - , die Antigengemeinschaft aufweisen, ist nur das herpesvirus hominis für die hier zu besprechende Enzephalitis verantwortlich. Hier sei allerdings nochmals darauf hingewiesen, daß das Varizellen- bzw. Zoster virus in seiner generalisierten Form ebenfalls eine ZNS-Beteiligung machen und das herpes virus simiae, falls es auf den Menschen übertragen wird, eine Myelo-enzephalitis hervorrufen kann.

Es sind zwei verschiedene Stämme des herpes virus hominis, nämlich Typ 1 und 2 bekannt, welche sich in ihrer Cytopathogenität, d.h. ihrer unterschiedlichen Wirkung auf verschiedene Wirtszellen und unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf Virostatica unterscheiden (60, 38, 86).

Elektronenmikroskopisch handelt es sich bei diesen Viren um kugelige Gebilde in einer Größenordnung von 90 - 150 m μ Durchmesser, wobei man die kleinsten Teilchen auch als Nukleokapside und insoweit als inkomplett bezeichnet, da sie nicht wie die größeren Teilchen von einer Hülle umgeben sind. Ein Kapsid besteht aus 162 Untereinheiten, den sog. Kapsomeren, welche sich wiederum aus 12 fünfeckigen und 150 sechseckigen Prismen mit zentralem Loch zusammensetzen. An der Hülle dieser Viren sind nach außen gerichtete Projektionen, die sog. spikes festzustellen. Das Molekulargewicht der DNS wird auf 7×10^7 geschätzt (20), wobei der Bestandteil an Basen der als Doppelstrang vorliegenden DNS zu 74 % Guanin-Cytosin und 26 % Adenin-Thymin ausmacht.

Das Virus läßt sich in vitro am besten bei -70°C halten; bei über längere Zeit bestehenden höheren Temperaturen geht die Infektiosität schnell verloren. Jedoch bleiben bei kurz-dauernder Inkubation von 20 - 30 Minuten und 56°C (Versuchsmilieu zur Viruszüchtung) die antigenen Eigenschaften erhalten. Die Infektion wird durch Adsorption und Penetration (Pinozytose) in das Zytoplasma möglich. Dort wird ein fermentativer Abbau der Virushülle vermutet, wonach dann die freigelegte DNS sich im Wirtszellkern vermehren soll (20).

Es werden durch das herpesvirus hominis durch korpuskulär gebundene und lösliche Antigene humorale und zelluläre Immunreaktionen hervorgerufen (20, 38), was schließlich zur Bildung komplementbindender und neutralisierender Antikörper führt, anhand deren Titererhöhungen die Herpesinfektion u.a. diagnostisch gesichert wird. Im Hirn kommt es an dem Ort, wo Virusvermehrung und Antikörperbildung stattfinden, zum lokalen Ödem und damit zum sog. Pseudotumor, was dann zu der schon genannten Gefäßverschiebung ohne Tumorzirkulation führt und so ein charakteristisches diagnostisches Merkmal für die Herpes-Enzephalitis darstellt.

Das Virus bleibt nach der Erstinfektion latent im Wirtsorganismus vorhanden, wobei angenommen wird, daß es in einer ruhenden Form in einigen Zellen vorliegt (62), um zu gegebener Zeit, bei schlechter Immunlage des Wirtsorganismus, reaktiviert zu werden und dann zur Wiedererkrankung führen soll (38, 62). In dieser sog. Latenzperiode kann auf die vorhandenen Viren kein Einfluß genommen werden. Auch sind Versuche, das Virus in dieser Zeit zu isolieren, bisher mißlungen. Der Weg, auf dem die herpes hominis viren zum Gehirn gelangen, ist nicht

bekannt. Es besteht jedoch größere Wahrscheinlichkeit, daß die Viren über neurale Wege via Infektion der endoneuralen Schwann'schen Zellen das Gehirn erreichen als über das Blut (39).

Zur Züchtung des Virus werden bestimmte Zellkulturen herangezogen oder es wird eine Inokulation virushaltigen Materials auf neugeborene Mäuse oder Kaninchenkornea (20), auf die die Viren eine besondere Zytopathogenität ausüben, vorgenommen. Als Zellkulturen werden verwendet: HEL-Zellen (human embryonic lung), das sind Lungenzellen eines menschlichen Embryos, vorwiegend Fibroblasten (62), RKC-Zellen (rabbit kidney cells)= Kaninchennierenzellen, RMK-Zellen (rhesus monkey kidney)= Affennierenzellen, Nierenzellen eines menschlichen Embryos, menschliches Amnion, HEF-Zellen (hamster embryonic fibroblasts)= embryonale Hamsterfibroblasten und andere (6, 20, 24, 25, 60, 62).

Während der Virussynthese kommt es zu verschiedenen zytopathischen Veränderungen der Zellen wie Zellabkugelung, Bildung mehrkerniger Zellen oder großflächiger Riesenzellen (Zellverschmelzung) (20); dies ist sowohl von der Wirtszelle als auch dem verursachenden Virusstamm (Typ 1 oder 2) abhängig. Bei der Aufbereitung der infizierten Zellen weist man durch sog. cell forming units das Virus in den Kulturzellen nach (62). Je nach verwandter Zellart kann man auch Mitosestörungen mit teilweiser oder völliger Zerstörung der Chromosomen feststellen.

Die vorgenannten, zur Viruszüchtung herangezogenen Zellen werden auch bei der Testung antiviraler Therapeutica hinsichtlich ihrer Wirkung gegenüber dem herpes virus hominis verwendet, womit gleichzeitig die Cytopathogenität der

Therapeutica auf die Wirtszelle überprüft werden kann.

3) Pathologisch-histologische Veränderungen durch das
herpes virus hominis

Durch die Vermehrung des herpes virus hominis kommt es zu pathologischen Schäden der Wirtszelle (17, 24, 25, 58). Es werden die sog. Einschußkörperchen (Viruspartikel) im Zellkern der Wirtszelle nachweisbar. Sie stellen ein Reaktionsprodukt der Viren mit den Wirtszellen dar und sind mit sauren Farbstoffen leicht anfärbbar. Diese intranukleären Einschußkörperchen sind allerdings nicht allein beweisend für Herpes viren und damit für eine Herpes-Enzephalitis, sondern sie können auch bei anderen Viruserkrankungen wie Masern oder progressiver multifokaler Leukoencephalopathie vorkommen (25).

Die histologischen Veränderungen im Gehirn, und hier handelt es sich vorwiegend um Nekrose, spielen sich insbesondere im Temporallappen, den Inseln, den gyri cinguli (2, 4, 5, 24) ab, wobei die Infektion - wie schon aufgeführt - meistens auf den Cortex beschränkt bleibt. In den Abstrichen der entnommenen Biopsiestückchen werden perivaskuläre Pufferung mit mononukleären Zellen, einschließlich Plasmazellen und ähnlichen Zellen angrenzend an die Gefäße sichtbar. Ebenfalls sind Lipidphagozyten als Ausdruck der Nekrose zu erkennen. Die Enzephalitis führt im Cortex zu einer ausgedehnten Neuronendegeneration und Astrozyten-Proliferation und zeigt im histologischen Bild der Feinschnitte Einschußkörperchen vom Cowdry A Typ in den Astrozyten, Neuronen, endothelialen Zellen und in der Oligodendroglia, hämorrhagische

Nekrose, Lymphozyten-infiltration in den Meningen und
-ansammlung perivaskulär und Makrophagen im Cortex und
angrenzender weißer Masse (24, 70).

III. METHODIK:

DIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN BEI VERDACHT AUF HERPES-ENZEPHALITIS

Wenn auf Grund der Klinik der Hinweis auf eine Herpes-Enzephalitis gegeben ist, sind folgende diagnostische Maßnahmen möglich (2, 4, 5, 17, 24, 25, 32, 38, 43, 45, 47, 59, 64, 70, 73, 74, 95):

1. EM=Elektronenmikroskopische Untersuchung

(2, 4, 5, 11, 25, 32, 38, 59, 70, 73)

Als Untersuchungsmaterial werden Feinschnitte der Gewebstückchen, die bei der Hirnbioptie, sofern diese möglich ist, gewonnen werden, verwendet. Im Hirngewebe finden sich die intranukleären Einschußkörperchen, wie zuvor bereits erwähnt, in den Astrozyten, Neuronen, endothelialen Zellen und der Oligodendroglia und diffuse Infiltrationen durch Lymphozyten, Plasmazellen und großen mononukleären Zellen, perivaskuläre Pufferung mit Lymphozyten, Neuronophagie und Lipidphagozyten (Nekrose). Die Einschußkörperchen sind gewöhnlich sehr zahlreich in den angrenzenden Zonen an die Nekrose.

2. Kultur (9, 11, 25, 38, 47, 59, 70, 74)

Des weiteren kann zur Züchtung des Virus eine Kultur aus durch Biopsie gewonnenem Hirngewebe angelegt werden, was vorwiegend auf den schon genannten Zellen wie menschliches Amnion, Nierenzellen eines menschlichen Embryos, menschlichen Embryo-Lungenfibroblasten sowie Säuglingsmäusen vorgenommen wird. An Hand der entstandenen Zellschäden und der an Enzephalitis zugrundegehenden Mäuse ist die Herpes-Enzephalitis dann nachweisbar.

Das virushaltige Material muß möglichst schnell auf das zu

züchtende Zell- oder Tiermaterial übertragen werden, da die Viren schnell zugrunde gehen. Ein positives Ergebnis ist gewöhnlich nach drei Tagen zu erwarten, oft schon einen Tag später. Wenn nach sieben Tagen keine positiven virogenen Veränderungen vorliegen, ist es unwahrscheinlich, daß es sich um eine Herpes-Erkrankung handelt.

Gleichermaßen kann zur Viruszüchtung als Ausgangsmaterial auch Liquor herangezogen werden.

3. Liquor (2, 4, 5, 70, 74)

Es kommt im Verlaufe der Erkrankung zu einer Pleozytose, deren Zellzahl im allgemeinen Werte von etwa $60\frac{1}{2}$ - $1900\frac{1}{2}$ weißen Zellen/mm³ aufweisen kann. Es handelt sich hierbei vorwiegend um Lymphozyten (90 - 100 %) und vorhandenenfalls polymorphe Zellen. Rote Blutkörperchen sind selten zu finden.

Ebenfalls ist eine Eiweißerhöhung vorhanden. Die Werte schwanken zwischen 90 und 240 mg %, wobei es auch zu einer Verschiebung der Globulin-Albumin-Relation kommt.

Zudem ist in den meisten Fällen eine Liquor-Zuckererhöhung zu finden.

Es kann auch zu einer Druckerhöhung kommen, besonders wenn eine meningitische Beteiligung vorhanden ist (4, 24).

Zu erwähnen ist, daß in einigen Fällen normale Liquorbefunde oder nur Protein-, bzw. nur Zellvermehrung gefunden werden können (64).

Eine Virusisolierung aus dem Liquor ist zwar möglich, gelingt jedoch selten, da das Virus schnell zugrundegeht, wobei man hier anführen muß, daß es bei einem unserer eigenen Fälle gelungen ist, aus dem Liquor positive Befunde zu erzielen. Die Inokulation des virusverdächtigen Liquors auf

die Zellkultur sollte deshalb sofort nach der Liquorentnahme, noch am Krankenbett erfolgen (5, 25). Möglicherweise sind die vielen Negativbefunde auf die zu große Zeitspanne bis zum Aufbringen auf das Kulturmateriäl zurückzuführen.

4. Biopsie (2, 4, 5, 9, 24, 25, 38, 43, 45, 64)

Die Biopsie ist 100 % diagnosebringend, wenn sie vom affizierten Hirn entnommen wird. Durch kontrastradiologische (Carotisangiogramm) und/oder isotopenenzephalographische oder computer-tomographische Untersuchungen ist es möglich, das Biopsiegebiet zu ermitteln, wobei die Biopsie dann am Rande der Nekrosezone durchgeführt werden sollte, da hier das Virus und die Einschlußkörper zahlreich vorhanden sind, abgesehen auch von den pathologisch histologischen Veränderungen. Nach Craniotomie kann die Entnahme durch Aspiration mit einer Nadel erfolgen (11, 38, 43, 45). Das entnommene Gewebe wird damit weiter verwertbar für elektronenmikroskopische Untersuchungen (Abstriche, histologische Feinschnitte der Biopsiestückchen), für fluoreszierende Antikörper-Techniken, sowie für Virusisolierung und Züchtung auf Zellkulturen oder Versuchstieren.

Es wäre wünschenswert, daß bei einer akuten Enzephalitis eine Biopsie vorgenommen werden würde, da die Technik dem Facharzt keine Schwierigkeiten bietet und auch, damit mehr Kenntnisse über die viralen Enzephalitiden gewonnen werden würden.

Zu erwähnen bleibt noch, daß bei letalem Ausgang der diagnostisch unklaren Enzephalitis der direkte virologische Nachweis des Herpes virus aus dem Hirngewebe nur noch 2 - 3 Stunden nach dem Tode möglich ist (5).

5. EEG (Elektroenzephalographie) (4, 38, 43, 70)

Im Verlaufe der Herpesvirusenzephalitis kommt es zu einem

schwer veränderten EEG.

Die Grundaktivität besteht aus unregelmäßigen, langsamen Wellen mit vermehrtem Auftreten von Thetaaktivität und Gruppen von Delta-Wellen. Gleichzeitig kommt es zu spitzen periodischen Komplexen, besonders zwischen dem 2. und 15. Tag der Erkrankung.

Fortschreitend treten multifokale niedrige und spitze Wellenabnormalitäten auf. Sobald sich eine Besserung des Krankheitsbildes zeigt, kommt es parallel wieder zum Verschwinden der Komplexe.

In vielen Fällen findet man eine temporale oder fronto-temporale Lokalisierung der EEG-Unregelmäßigkeiten.

6. Kontrastradiologische Untersuchungen

Carotisangiographie (2, 4, 5, 38, 43, 70)

Mit Hilfe eines Kontrastmittels, das in die A.carotis eingespritzt wird, werden Gefäßveränderungen röntgenologisch sichtbar gemacht. Bei der Herpes-Enzephalitis wird eine raumbeanspruchende Läsion (Pseudotumor), die zu einer Gefäßverdrängung führt, ohne daß gleichzeitig ein Tumorgefäßmuster zu erkennen ist, nachweisbar. Jedoch zeigen zu Beginn der Erkrankung zunächst nur etwa 65 % eine radiologische Verschiebung, während diese später bei fast allen Fällen zu finden ist.

Dieser diagnostische Eingriff kann allerdings in geringem Prozentsatz Komplikationen, wie z.B. Kontrastmittelüberempfindlichkeit, Gefäßrupturen, Luftembolien, Verletzung von Nebenorganen, Arterienwandschädigungen an der Punktionsstelle, intramurale Blutung, Spasmen in sich birgen. Insofern muß diese Untersuchung dem Facharzt vorbehalten bleiben.

7. Isotopenenzephalographie (2, 4, 43, 70)

Die Isotopenenzephalographie wird mit Technetium 99 m durchgeführt. Die Methode ist ungefährlich. Außerdem ist nach HARPER

et al. eine kleinere Strahlungs-dosis notwendig als z.B. zur Herstellung eines Carotisangiogramms.

Die Raster-Serien der Scintigramme sind qualitativ gut zu deuten und geben gelegentlich schon ein positives Bild, bevor Gefäßverschiebungen stattfinden.

Es kommt bei der Herpes-Enzephalitis zu abnormer Aufnahme von Isotopen des Radionuklids Tc 99 m unspezifischer Art, wobei in den Bildern der Scintigramme bestimmte, meist runde Zonen, die den Verdacht auf eine raumausfüllende Masse im temporalen Bereich zulassen, sichtbar werden.

So sehr auch die Scintigramme zur Sicherung der Diagnose beitragen können, ist dennoch zu beachten, daß man oft keine positiven Ergebnisse bekommt, nämlich dann, wenn ein Ödem vorhanden ist, welches zur Obstruktion der Gefäße geführt und damit die Einlagerung der Isotopen verhindert hat. Es kommt dann erst nach Rückgang des Ödems zu positiven Befunden.

Die Scintigramme geben Aufschluß über den Ort der Nekrose und sind somit sehr brauchbar für die Ermittlung des Biopsiegebietes.

Im Laufe der abheilenden Enzephalitis kann es zu einer Verschlechterung in den Bildern der Scintigramme kommen, was jedoch nach BLIGH et al. (4) analog einer Infarktbildung ein Heilungsvorgang darstellen und nicht auf die Fortsetzung der Infektion zurückzuführen sein soll.

8. Computer-Tomographie (96)

Mit der Computer-Tomographie lassen sich umschriebene Ödeme und Nekrosezonen, wie sie bei der Herpes-Enzephalitis zu finden sind, als dunklere Bezirke infolge verminderter Dichte in Form und Ausdehnung innerhalb der Schädelkapsel tomographisch darstellen. Die Strahlenbelastung ist gering und etwa derjenigen

einer Schichtaufnahme des Schädels vergleichbar (96).

Wie die Erfahrungen mit dieser seit 1975 angewandten Untersuchungsmethode gezeigt haben, wird diese Methode in Zukunft für die Diagnose von Hirnerkrankungen sehr bedeutungsvoll sein.

9. Serologie

Komplementbindende Antikörper

(4, 5, 9, 17, 24, 25, 32, 47, 59, 70, 73, 74, 98)

Es kommt während der Erkrankung zum langsamen Anstieg der komplementbindenden Antikörper im Serum und Liquor. Beweisend ist ein 4-facher Anstieg des Titers, sehr verdächtig jedoch ein einzelner Titer von $= 1 : 128$ und darüber (9, 98).

Des weiteren können noch typenspezifische Antikörpertests, nämlich Neutralisationstests für den Nachweis des Herpes virus hominis (simplex) herangezogen werden (11, 17, 74), wenn gleichzeitig auch eine Erhöhung der komplementbindenden Antikörper des varizella-zoster-virus vorhanden ist, da Kreuzreaktionen bei der Bildung der komplementbindenden Antikörper möglich sind. Wenn es sich jedoch um eine Herpes virus hominis Infektion handeln würde, käme es nur bei diesem zu einer Erhöhung der neutralisierenden Antikörper, nicht aber beim varizella-zoster-virus.

10. Immunofluoreszenz (17, 25, 38, 45, 98)

Durch diese Methode werden virusspezifische Proteine (Virusantigene) im Gewebe mikroskopisch sichtbar gemacht. Die Untersuchung ist auf antimitochondriale und antinukleäre Antikörper gerichtet.

Als Untersuchungsmaterial wird Hirngewebe (durch Biopsie gewonnen) verwendet, oder auch Liquorzellen (98).

Die Technik ist allerdings nicht ganz einfach und setzt große Erfahrung in der Färbetechnik voraus.

IV. THERAPIE

Man unterscheidet bei der Therapie der Herpes-Enzephalitis zwischen einer unspezifischen und einer spezifischen Therapie.

Unspezifische Therapie

Bei der Herpes-Enzephalitis wird wie bei anderen Enzephalitiden eine antiödematöse Behandlung (hypertone Glucoselösungen - 50 %ig in rascher Infusion -, Harnstoffinfusionen, Theophyllinpräparate, Diuretica) durchgeführt (90). Es werden Prednison oder Prednisolon (Erwachsene ca 1 - 2 mg/kg KG, Triamcinolon 1/3 und Dexamethason 1/5 dieser Dosis) (55) bis zum Eintreten der Besserung zugeführt, dann die Dosis langsam abgebaut und erst in der zweiten Woche danach durch vorsichtiges Ausschleichen die Cortisonzufuhr beendet. Durch die Cortisontherapie wird die natürliche Abwehr gehemmt, weswegen die Indikation hier streng zu stellen ist und gleichzeitig eine Antibioticatherapie durchgeführt werden sollte, gegebenenfalls noch nach der Cortisontherapie (95).

Je nach Symptomatik können noch weitere Maßnahmen nötig sein, wie z. B. die Verabreichung von Sedativa bei Krämpfen oder Erregtheit.

Spezifische Therapie

Weiterhin können spezifisch die Virostatica Idoxuridin oder Cytosin-Arabinosid (s. hierzu V., S. 24 ff.) verabreicht werden. Idoxuridin, das allerdings toxischer als Cytosin-Arabinosid ist, wird in einer Dosis von 1,5 g/die jeden zweiten Tag, insgesamt 5 x gegeben. Cytosin-Arabinosid, womit gute Erfolge erzielt wurden, empfiehlt sich in einer Dosierung von 25 - 40 mg/m²/die an mindestens 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

V. CYTOSIN-ARABINOSID

1. Biochemie und Wirkungsmechanismus

Cytosin-Arabinosid, auch mit den Synonymen : Cytarabin, Ara C, C-Ara, Alexan und AC 1075 (Prüfbezeichnung) benannt, ist ein Antimetabolit aus der Reihe der Pyrimidinantagonisten. Seine chemische Bezeichnung ist 4 Amino - 1 - (β - D - arabinofuranosyl) - 1 H - pyrimidin - 2 - on.

Als Antimetabolit greift es in den DNS-Stoffwechsel ein und zwar an verschiedenen Stellen des Desoxydierungsprozesses des Cytidindiphosphats. Vom Cytidin unterscheidet es sich chemisch lediglich dadurch, daß die H- und OH- Gruppen an den C- Atomen 2 und 3 des Zuckers (Pentosering) vertauscht sind, bzw. die OH- Gruppe in trans- und nicht wie beim Cytidin in cis- Konfiguration steht.

Das angeführte Schema (Abb. 1) soll übersichtlich die einzelnen Angriffspunkte veranschaulichen.

Cytosin-Arabinosid wird durch Phosphorylierung in Cytosin-Arabinosid-diphosphat und -triphosphat übergeführt, wobei es an phosphorylierende Enzyme angelagert wird, wie CHU und FISCHER (12), GRINDEY, SASLAW, WARAVDEKAR (28), SCHRECKER und URSHEL (75) nachweisen konnten und somit in seiner phosphorylierenden Form als Inhibitor wirksam werden kann.

Die Diphosphatverbindung des Cytosin-Arabinosids hemmt die Reduktion von Cytidin-diphosphat zu Desoxycytidin-diphosphat (s. I., Abb. 1). Gleichzeitig soll auch die Synthese von Thymidintriphosphat herabgesetzt sein, welches seinerseits hemmend auf die Thymidin-Kinase wirkt. Thymidin

ist ein Pyrimidinderivat und ebenfalls ein Bestandteil der DNS des Herpesvirus.

Als weiteres inhibiert das Triphosphat des Cytosin-Arabinosids die DNS-Polymerase (s. II, Abb. 1), welche Desoxy-cytidin-triphosphat als eines ihrer Substrate enthält.

Außerdem scheint nach SILAGI (76) eine direkte Inkorporation des Cytosin-Arabinosid-triphosphats in die DNS die Synthese, d.h. deren Replikation zu verhindern (s. III, Abb. 1).

Durch Cytosin-Arabinosid wird nur die DNS-Synthese verhindert, nicht jedoch die RNS (Ribonucleinsäure)- und Proteinsynthese. Daraus resultiert ein unverhältnismäßig größeres Wachstum des Cytoplasmas, wobei gleichzeitig der DNS zur Reduplikation ein Substrat entzogen ist und somit die Bildung der DNS zum Stillstand kommen muß (ZAHN, 90, 3).

Das intravenös verabreichte Cytosin-Arabinosid wird sehr rasch, zu 90 % intrazellulär - besonders in der Leber - durch Desaminierung zum Uracilderivat, dem Uracil-Arabinosid (Arabinofuranosyl-uracil), inaktiviert und im Urin ausgeschieden (innerhalb 12 - 24 Stunden) (PAPAC, 66), d.h. damit von der gesamten verabreichten Menge nur 5 - 8 % unverändert.

Die Hemmung der DNS-Viren, d.h. hier der Viren der Herpes-Gruppe, durch Cytosin-Arabinosid findet nur in der Replikationsphase statt, weshalb auch nur eine Wirkung bei florider Infektion erzielt werden kann, während die latent vorhandenen Viren unbeeinflusst bleiben.

2. Pharmakologische Wirkung

Die pharmakologische Wirkung von Cytosin-Arabinosid manifestiert sich in seiner Antitumorwirkung, insbesondere gegenüber dem hämatopoetischen System, bei dessen malignen Erkrankungen es als Cytostaticum eingesetzt wird. Sein Einfluß besteht in einer Beeinträchtigung der Granulopoese und Thrombopoese. Ebenfalls kommt es bei entsprechender Dosierung zu einer Verminderung der Retikulozyten und der Erythrozyten. Im Knochenmark zeigt sich ein megaloblastischer Effekt.

Die hämatologische Wirkung von Cytosin-Arabinosid tritt bei einer Dosierung von 60 mg/kg KG, gegeben über fünf Tage, auf, kann jedoch mit einer einmaligen Dosis von 100 mg/kg KG Desoxycytidinhydrochlorid aufgehoben werden (94).

Außerdem konnten CHAUBE und MURPHY (8) in Tierversuchen einen teratogenen Effekt nachweisen.

Außer seiner cytostatischen besitzt Cytosin-Arabinosid noch eine antivirale Wirkung gegen DNS-Viren, wie experimentell in Tier- und Zellversuchen und am Menschen festgestellt werden konnte, wobei es hier in niedrigeren Dosen voll virostatisch wirksam ist.

An Hand von in vitro-Bestimmungen, wie sie WALKER et al. (62, 86) durchführten, konnte die minimale Hemmkonzentration (MIC = minimal inhibit. concentration) von Cytosin-Arabinosid, die also gerade noch eine DNS-Synthese verhindert und die maximal seitens der Wirtszelle tolerierte Konzentration (MTC = maximal tolerated concentration), deren Schädigung sich als Granulabildung über Schrumpfung bis Auflösung der Zelle zeigt, ermittelt werden. Es zeigte sich eine direkte

Beziehung zwischen viraler Dosis und notwendiger Hemmkonzentration von Cytosin-Arabinosid.

Ebenfalls konnten NUTTER et al. eine unterschiedliche Aufnahme des Virostaticums Cytosin-Arabinosid in die verschiedenen Wirtszellen feststellen (60).

Es konnte ermittelt werden, daß es bei Konzentrationen des Cytosin-Arabinosids von 10 $\mu\text{g/ml}$ nur zu einer vorübergehenden Hemmung der Replikation von Herpes hominis Viren in den infizierten Zellkulturen kommt (62).

Nach Untersuchungen an Tieren teilte FIALA mit, daß die Minimalhemmkonzentrationen (MIC) von Cytosin-Arabinosid für Typ 1 des HSV (Herpes simplex bzw. hominis virus) bei 0,25 bis 0,75 $\mu\text{g/ml}$ und für Typ 2 des HSV bei 0,37 bis 2,0 $\mu\text{g/ml}$ liegen, d.h., für Typ 2 sind höhere Dosen nötig als für Typ 1, was auch andere Autoren (38, 60) bestätigen konnten.

3. Nebenwirkungen von Cytosin-Arabinosid

Die Nebenwirkungen von Cytosin-Arabinosid beruhen primär auf der Hemmung sich schnell teilender Zellen wie der des hämatopoetischen Systems. Je nach Dosierungshöhe und Therapiedauer kann es zu einer Knochenmarkhemmung und so zu Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie kommen. Sekundär kann es dann wegen der Veränderungen am blutbildenden Apparat zu Nausea, Erbrechen, Anorexie, Diarrhoe, Veränderungen im Mund- und Rachenraum, Leberfunktionsstörung führen und sekundär Infektionen mit Fieber ermöglichen oder gar eine Pneumonie auslösen. Selten, vor allem bei Lymphozyten- oder Leukozytenstürzen, können Hyperurikämien

auftreten., die unbedingt symptomatisch abgefangen werden müssen.

Allerdings sind bei den niedrigen Dosen, mit denen Cytosin-Arabinosid als Virostaticum eingesetzt wird, weniger Nebenwirkungen zu erwarten, wenngleich unsere eigenen Beobachtungen gezeigt haben, daß schon bei viel geringeren Dosen, als üblicherweise eingesetzt, Nebenwirkungen vor allem von Seiten des hämatopoetischen Systems aufgetreten sind. Somit ist eine ständige Kontrolle der Blutwerte während und einige Zeit nach der Therapie unbedingt erforderlich.

Wie auch unsere Fälle zeigten, kommt es am ehesten zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese, was unter Umständen, falls eine zu starke Senkung der Blutelemente eintreten sollte, die Verabreichung von Blut erforderlich machen kann.

4. Applikationsart

Cytosin-Arabinosid wird bei der Herpes-Enzephalitis in einer Dosierung von $25 - 50 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche/die verabfolgt und zwar in einer Kurzinfusion über 30 Minuten oder Dauerinfusion über 24 Stunden, an mindestens fünf aufeinanderfolgenden Tagen, wobei physiologische Kochsalzlösung als Lösungsmittel dienen kann. Zusätzlich kann noch 10 mg/m^2 Körperoberfläche/die an drei Tagen intrathekal verabreicht werden. Die Körperoberfläche ist anhand eines Nomogramms zu ermitteln (s. Abb. 2).

5. Indikationen

Als wirksames Therapeuticum ist Cytosin-Arabinosid bei allen herpetischen Erkrankungen anwendbar, jedoch nur bei

schweren Verlaufsformen der Herpes hominis (Typ 1 und Typ 2)-Infektionen (Enzephalitis und Ekzema herpeticum) angezeigt. Besonders bei den Patientengruppen, bei denen eine Störung der Immunabwehr (30) vorliegt, wie bei Autoimmunkrankheiten oder immunsuppressiver Therapie (16, 38, 39, 58, 72, 79) oder bei zugrundeliegenden malignen Erkrankungen des Retikuloendothelialen Systems (31), akuten Leukosen oder bei Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer Sinusitis frontalis (37, 58, 59), die durch das Hinzutreten der Herpes-Infektion schnell einen fatalen Ausgang herbeiführen können, ist eine Therapie mit Cytosin-Arabinosid angebracht, auch wenn es sich hier nicht um eine Herpes-Enzephalitis handeln sollte.

6. Kontraindikationen

Eine Kontraindikation besteht grundsätzlich während einer Schwangerschaft. Bei schwerer Knochenmarksschädigung sollte es ebenfalls nicht verabfolgt werden.

VI. EIGENE ERGEBNISSE AN ZWEI ENZEPHALITISFÄLLEN

NACH THERAPIE MIT CYTOSIN-ARABINOSID

A) Fall 1, Rolf K., geb. 15.2.1959

1. Klinischer Verlauf

Es handelt sich um einen 15-jährigen Schüler, der am 15.5.1974 wegen starker Kopfschmerzen, hohen Fiebers (knapp 40°C), Erbrechens und Müdigkeit von der Hausärztin aufgesucht wurde. Da die Krankheitserscheinungen zunahmen, wurde der Patient zwei Tage später in einem Krankenhaus Münchens stationär aufgenommen. Es bestanden bei der Aufnahme Temperaturen um 39,6°C, heftige fronto-temporal lokalisierte Kopfschmerzen, geringe Somnolenz sowie leichte Nackensteifigkeit. Trotz des Lumbal-Liquorbefunds (310/3 Zellen/mm³, überwiegend Granulozyten, 103 mg% Gesamteiweiß und 47 mg% Glucose) mußte man auch eine tuberkulöse Meningitis oder Meningoenzephalitis mit in Betracht ziehen. Unter hochdosierter Penicillin-Ampicillin-Behandlung besserte sich zunächst der Zustand (Entfieberung, Orientiertheit wieder voll erhalten), um jedoch nach zwei Tagen wieder eine Verschlechterung zu zeigen. Der Patient wurde schließlich wiederum desorientiert und hatte Halluzinationen, so daß eine Verlegung auf die Infektionsabteilung im Städt. Krankenhaus München Schwabing erfolgte.

Der Patient war zum Zeitpunkt der Übernahme deutlich somnolent, desorientiert, bei Temperaturen bis zu 40°C, jedoch ansprechbar. Er zeigte eine ausgeprägte Wortfindungsstörung mit Paraphasien. Ein eindeutiger Meningismus war nicht feststellbar, auch keine Seitenzeichen.

Die weitere Untersuchung brachte unauffällige Befunde bis auf eine erhebliche Septumdeviation in der Nase mit massiver Atembehinderung, druckdolente, bohngroße Lymphknotenschwellung links cervical und bei der Spiegelung des Augenhintergrunds unscharfe Begrenzung sowie geringgradige Prominenz beider Papillen.

Auffallend war noch eine Tachycardie um 110/min, die auch weiterhin für Wochen therapieresistent bestehen blieb, jedoch weder klinisch noch elektrokardiographisch einen Hinweis auf eine Myocarditis gab.

Aus der früheren Anamnese waren bis zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Erkrankung des Magenpförtners im Säuglingsalter, Masern-, Röteln- und Varzellenerkrankung in der Kindheit, eine linksseitige Armfraktur, eine Knöchelfraktur rechts und die operative Behandlung einer Phimose bekannt. Die durchgeführten Impfungen - Pockenimpfungen, Polio-Schluckimpfungen (3x), Diphtherie-Tetanus-Impfungen - waren ohne Komplikationen verlaufen.

In seiner Freizeit beschäftigte sich der Patient viel mit Tieren und chemischen Experimenten. So nahm er auch 14 Tage vor der jetzigen Erkrankung an einer Aktion einer Jugendgruppe teil, bei der im Englischen Garten Vogelnester gereinigt und Jungvögel gezählt wurden. Jedoch ließ sich eine eventuell auf einen Tierkontakt zurückzuführende Erkrankung durch serologische Untersuchungen nicht verifizieren.

Da nach dem klinischen Zustand und dem Liquorbefund anfangs der Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis nahelag, wurde vorsorglich eine dreigleisige tuberkulostatische Therapie mit Neoteben, Rifampicin und Streptothemat begonnen. Als jedoch

nach weiteren Liquorkontrollen, EEG-Befunden und dem Ergebnis des Carotisangiogramms der Hinweis auf einen linkstemporalen Herdbefund (im Sinne eines "Pseudotumors") und damit der dringende Verdacht auf eine Herpes-Enzephalitis gegeben war, erhielt der Patient als spezifische Therapie Cytosin-Arabinosid (Alexan), zunächst je 20 mg über zwei Tage, dann 40 mg/die über acht Tage in einer 24-stündigen Infusion. Diese Therapie wurde kombiniert mit anfangs hohen Dosen Solu-Decortin H (beginnend mit 150 mg/die in absteigender Dosierung) und antiödematöser Medikation (Makrodex, Tutofusin S 40, Aldactone, Hydromedin, Lasix, Reparil, Birutan, hypertone Glucoselösung).

Im weiteren Verlauf wurde die vorsorgliche tuberkulostatische Therapie wieder abgesetzt, zumal auch sämtliche Untersuchungen (Tuberculintests, Untersuchungen auf säurefeste Stäbchen als auch mehrfach angelegte Kulturen im Stuhl, Sputum, Magennüchternsaft, Urin und Liquor) hinsichtlich einer Tuberkulose negativ verliefen.

Trotz der erwähnten therapeutischen Maßnahmen trat bei dem Patienten ein Tag nach Beginn der Cytosin-Arabinosid-Therapie eine akute Hirndrucksymptomatik mit Druckpuls und kurzzeitiger Apnoe auf, so daß eine Verlegung auf die Intensivstation der Abteilung notwendig wurde. Dort erfolgte wegen gastrointestinaler Störungen (Magenatonie) eine komplette parenterale Ernährung (Infusion von Zuckerlösungen, Aminosteril, Lipofundin und Xylit sowie ergänzende Verabreichung von Elektrolyten, Vitaminen und Anabolika). Eine über einen längeren Zeitraum bestehende metabolische Azidose wurde durch Pufferlösungen ausgeglichen.

Über mehrere Wochen erfolgte Schritt für Schritt wieder der Übergang von Magensonde über Astronautenkost, flüssige und breiige Kost schließlich zur normalen Nahrungsaufnahme. Während dieser Zeit waren Gaben von Psychosedativa (Valium, Neurocil, Luminal), Antiemetica (Hexobion, Psyquil, Paspertin) und Bepanthen in der Infusion notwendig.

Komplizierend für den ganzen Krankheitsverlauf entwickelte sich außerdem trotz täglicher Blasenspülungen eine massive hämorrhagische Cystitis und ebenfalls trotz antibiotischer Abschilderung Ende Juni (sechs Wochen nach Krankheitsbeginn) unter erneutem Hochfiebern und Schüttelfrösten eine Venen-kathetersepsis, so daß eine spezifische antibiotische Behandlung mit Ampicillin und Carbenicillin zwischendurch über mehrere Wochen durchgeführt werden mußte. Die ausgeprägte Anämie wurde mit mehrmaligen Bluttransfusionen behoben. Erst fünf bis sechs Wochen nach der Cytosin-Arabinosid-Therapie war eine deutliche Besserung des Gesamt-befindens zu erkennen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren wegen des immer wieder auftretenden Erbrechens und der Gefahr der Aspiration laufende Intensivüberwachungen nötig. Das Erscheinungsbild während dieser ganzen Zeit wurde vorwiegend durch die Desorientiertheit, die Affektinkontinenz (häufiges Weinen bei geringen Anlässen), anfallsartig auftretende motorische Unruhe mit minutenlang anhaltendem Schreien und Toben und durch die schon aufgeführten Komplikationen geprägt.

Bei eintretender klinischer Besserung kam auch die bis dahin unbeeinflussbare Tachycardie spontan zum Verschwinden. Ebenfalls hatten sich die bis dahin bestehenden Stauungs-

papillen zurückgebildet.

Allmählich entwickelte sich wieder Appetit bei dem Kranken, und er konnte am 12.7.74 (8 Wochen nach Krankheitsbeginn) erstmalig im Zimmer umhergehen. Der Schlaf wurde ruhiger.

Unter laufend zunehmender körperlicher Bewegung und Besserung des Gesamtbefindens konnte der Patient am 15.7.1974 entlassen werden, wobei in der Folgezeit noch größte körperliche Schonung und weitgehend Bettruhe notwendig war.

Bei der drei Wochen später durchgeführten Nachuntersuchung war sein Gesamtzustand weiterhin gebessert. Neurologisch waren lediglich noch geringe Wortfindungsstörungen festzustellen. Auch bei den Laborbefunden waren kaum noch pathologische Werte nachweisbar.

Zwei Monate später, bei der am 3.10.74 vorgenommenen Nachuntersuchung, hatte sich die Wortfindungsstörung vollständig zurückgebildet. Das Gesamtbefinden war gut.

Bei einer nochmaligen stationären Nachuntersuchung, ein halbes Jahr später, d.h. ca. ein Jahr nach Erkrankung, waren außer einer subjektiven Beeinträchtigung der Merkfähigkeit keinerlei neurologische oder körperliche Störungen erkennbar.

2. Methodik

Diagnostische Untersuchungsmaßnahmen und Befunde bei Fall 1

Zu den diagnostischen Maßnahmen in Bezug auf die Herpes-Enzephalitis, nachdem Enzephalitiden anderer Genese aufgrund spezifischer Untersuchungen ausgeschlossen wurden, ist folgendes anzuführen:

Röntgendiagnostisch zeigten Schädel und Nasennebenhöhlen

unauffällige Befunde.

Im Carotisangiogramm waren Zeichen einer hauptsächlich links temporal gelegenen Volumenvermehrung zu erkennen, über deren Natur keine weiteren Aussagen gemacht werden konnten. Es handelte sich vermutlich um ein Ödem. Ein Anhalt für eine Gefäßneu- oder -mißbildung bestand nicht, wonach mit großer Wahrscheinlichkeit ein Tumor ausgeschlossen werden konnte.

Das Hirnszintigramm mit Technetium 99 m (Tc 99 m) zeigte einen Befund, der am ehesten einem temporo-parietal linksseitig gelegenen raumfordernden Prozeß entsprach, wobei jedoch szintigraphisch eine Subarachnoidalblutung in diesem Bereich nicht sicher auszuschließen war.

Elektroenzephalographisch zeigte sich zu Beginn ein schwer allgemein verändertes EEG, mit verlangsamter, mittelhoher Grundtätigkeit und überwiegender Deltaaktivität (1-3/sec) mit deutlicher Linksbetonung und ihrem Maximum im temporalen Bereich. Es konnte sich dabei um eine Herdenzephalitis oder einen raumverdrängenden Prozeß handeln.

Bei den weiteren Kontrollen kam es zur langsamen Besserung, wobei Deltaserien, der sog. Deltafocus, links temporal deutlicher eingegrenzt werden konnten. Die Grundtätigkeit wurde allmählich wieder schneller, ein sicherer Herdnachweis bestand nicht mehr. Die zuletzt vorgefundenen Allgemeinveränderungen konnten bereits als Ausdruck einer Defektheilung gedeutet werden.

Die letzten Kontrollen, 1/2 Jahr und 1 Jahr nach der Erkrankung, zeigten noch mäßige Veränderungen, die sowohl als Folgezustand einer Meningoenzephalitis als auch als Normvariante aufgefaßt werden konnten.

Im Liquor kam es zu Beginn der Erkrankung zu einem hohen Anstieg des Gesamteiweißes, bis zu 103 mg%, um im Verlaufe der Erkrankung wieder abzunehmen (s. Abb. 3 a).

Ein Jahr später, nach vollständiger Genesung, waren wieder normale Gesamteiweißwerte vorhanden.

Der Liquor-Zucker wies während des ganzen Krankheitsverlaufs keine Vermehrung auf, jedoch bestand zunächst die Tendenz zur oberen Normalgrenze (s. Abb. 3b).

Die Pleozytose im Liquor erreichte Zellwerte bis maximal 1890/3 Zellen/mm³ am 6. Tag der Erkrankung, wobei der Lymphozytenanteil hier 97 % betrug (s. Abb. 3c). Auch bei fast allen anderen Kontrollen (außer zu Beginn der Erkrankung) handelte es sich vorwiegend um Lymphozyten. Annähernd normale Werte (15/3 Zellen/mm³ Liquor) waren erst nach einem Jahr wieder vorhanden.

Der Eiweißquotient, d.h. die Globulin-Albumin-Relation, zeigte zunächst eine Verschiebung zugunsten der Globuline, was jedoch bei fast allen organischen Hirnerkrankungen zu finden ist. Bereits bei der Entlassung (2 Monate nach Krankheitsbeginn) hatte sich dieses Befundbild wieder normalisiert (s. Abb. 3d).

Was die Laborbefunde im Blut betrifft, wurden während des ganzen Krankheitsverlaufs das Blutbild (Hb, Erythrozyten, HCT, Leukozyten) und die Thrombozyten laufend (fast täglich) kontrolliert, die Elektrolyte, Transaminasen (SGOT, SGPT, LDH), der Blutzucker und Urinstatus wöchentlich, bzw. bei pathologischen Werten - soweit erforderlich - öfters. Eine Erhöhung zeigten besonders in der ersten Hälfte des Krankheitsverlaufs die Transaminasen, die alkalische Phosphatase und der Harnstoff.

Es erfolgte eine symptomatische Behandlung entsprechend der gefundenen Laborwerte.

Auffallend kam es nach der Cytosin-Arabinosid-Therapie zu einem starken Abfall sämtlicher Blutelemente, der bei den Erythrozyten bei einem Ausgangswert von 4,9 Mill. am 3. Tag nach der Therapie (Gesamtdosis 360 mg) ein Minimum von 2,9 Mill./mm³ erreichte, entsprechend einem Minimum von 26 Vol% beim HCT (s. Abb. 4d, f).

Bei den Leukozyten erfolgte am 7. Tag nach Th. ein Absinken von 9500 auf 3000 und bei den Thrombozyten von 140 000 über einen Anstieg zu Beginn der Therapie von 360 000 auf schließlich ein Minimum von 10 000 am 5. Tag nach der Th. (s. Abb. 4 g und h), womit nunmehr ein lebensbedrohender Zustand erreicht war (Hämaturie). 10 Tage nach der Therapie konnten bei den Leukozyten und Thrombozyten wieder Normalwerte erreicht werden, wogegen die Erythrozytenwerte bis zur Entlassung unter der Norm blieben.

Die Hypoproteinämie, d.h. Hypalbuminämie (Elektrophorese) bei Globulinvermehrung, ca. 5 Wochen nach Krankheitsbeginn, ist vermutlich den Blutverlusten (Hämaturie, Hämatemesis) und lange Zeit vorhanden gewesenen Störungen im Magen-Darm-Trakt zuzuschreiben.

Mit Hilfe bakteriologisch serologischer Untersuchungen wurden Liquor, Sputum, Stuhl, Urin, Magennüchternsaft, auch angelegte Blut- und Liquorkulturen auf säurefeste Stäbchen, da man zunächst eine tuberkulöse Ursache für die Erkrankung angenommen hatte, überprüft, deren Nachweis jedoch nicht erbracht werden konnte.

In der Urinkultur waren bei späteren Kontrollen Pseudomonas

und Klebsiellen zu finden, in der bakteriologischen Kultur der Venenkatheterspitze ebenfalls Bakterien der Klebsiella-gruppe, die jeweils spezifisch therapiert wurden. Serologische Untersuchungen auf Lues, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Echo-Coxsackieviren, Adeno-Influenzaviren, Mumps, Choriomeningitis, Ornithose, Q-Fieber und Listerien verliefen negativ oder wiesen keine signifikanten Titererhöhungen auf. Somit schieden diese Erreger als ursächliche Initiatoren für das Entstehen der Erkrankung aus.

Hinsichtlich der Herpes-Serologie wurden Komplementbindungsreaktionen auf Herpes hominis (bzw. simplex)-Viren und Varizella-Zoster-Viren in mehreren bakteriologisch serologischen Instituten durchgeführt. Alle Untersuchungen zeigten eine Zunahme des Titers der Herpes hominis-Viren, wobei je nach Zeitpunkt der Messung eine andere Titerhöhe festgestellt wurde und zwar von 1:64 auf 1:512 und wieder absteigend über 1:128 auf 1:32 im Blut und 1:8 wie 1:4 im Liquor während Varizella-Zoster einen gleichbleibenden Titer von 1:40 aufwies.

Während Virusisolierungsversuche aus Stuhlproben auf Amnion- und Affennierenzellkulturen negativ verliefen, war der Virusisolierungsversuch aus dem Liquor auf Säuglingsmäusen bis zur dritten Passage positiv, wobei allerdings keine Bestimmung der Typen erfolgte.

Immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen auf anti-mitochondriale und antinukleäre Antikörper im Serum zeigten negative Ergebnisse.

3. Beurteilung

An Hand der Befunde von EEG, Liquor, Carotisangiogramm,

Hirnszintigramm, der Komplementbindungsreaktionen und der Virusisolierungsversuche konnte die Herpes-Enzephalitis diagnostisch gesichert werden. Man kann den Krankheitsverlauf bei diesem Patienten als schwer bezeichnen, wobei allerdings das Krankheitsbild sehr durch die hinzugetretenen Komplikationen (hämorrhagische Cystitis, Venenkathetersepsis) mit geprägt wurde.

Mit der Cytosin-Arabinosid-Therapie konnte ein guter Ausgang der Erkrankung erreicht werden. Daß nicht sofort nach der Therapie eine Besserung eingetreten ist, liegt einmal an den hinzugekommenen Komplikationen und zum zweiten daran, daß bei Beginn der Therapie bereits schon ein gewisser Hirnanteil mit aller Wahrscheinlichkeit nekrotisch verändert war.

Obwohl bei der hier vorgenommenen Dosierung mit dem Therapeutikum Cytosin-Arabinosid normalerweise derartige Lymphozyten- und Leukozytenstürze nicht vorkommen - zumindest sind solche Fälle nicht beschrieben -, so ist doch beachtenswert, daß derartige Nebenwirkungen seitens des hämatopoetischen Systems dennoch möglich sind, wie dieser hier beschriebene Fall gezeigt hat. Somit ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten während und nach der Therapie erforderlich.

B) Fall 2, Fred F., geb. 28.2.1942

1. Klinischer Verlauf

Der 32-jährige Angestellte, ein Astheniker, fühlte sich am 29.9.1974 während einer längeren Autofahrt müde und abgeschlagen. Abends klagte er zu Hause über starke Kopfschmerzen und einen merkwürdigen Geschmack (Celluloidgeschmack) im Mund. Nach einer unruhigen Nacht fühlte er sich am anderen

Morgen schwindelig und empfand weiterhin starke Kopfschmerzen. Er gibt an, daß er nach dem Aufstehen zusammengebrochen sei und sich anschließend im stark somnolenten Zustand wieder ins Bett gelegt habe. Erst am Abend wurde der Hausarzt gerufen, der zunächst symptomatisch behandelte und am darauffolgenden Tag auf Grund des hohen Fiebers, des zunehmenden Meningismus und der deutlichen Somnolenz die stationäre Einweisung in die IV. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München Schwabing veranlaßte.

Der Patient war zum Zeitpunkt der Aufnahme deutlich somnolent, jedoch ansprechbar. Er war örtlich und zeitlich nicht voll orientiert und zeigte leichte Wortfindungsstörungen mit Paraphasien. Der Meningismus war nicht sehr ausgeprägt. Es bestanden Temperaturen zwischen 38 und 39° C.

Bei der weiteren Befunderhebung war außer leichten Augenhintergrundsveränderungen, einer Septumdeviation der Nase und einer konstanten Tachycardie um 100/min. weiter nichts festzustellen. Bei Prüfung des Reflexverhaltens waren Lasègue, Kernig und Brudzinski positiv.

Aus der früheren Anamnese des Patienten sind die jeweils stationäre Behandlung einer Coxsackie-Virusmeningitis mit 21 Jahren, einer akuten Tonsillitis mit 22 Jahren und die Durchführung einer Tonsillektomie mit 29 Jahren bekannt.

An Hand der Liquorbefunde (Pleozytose von 103/3 Zellen, davon 90 % Lymphozyten) am Aufnahmetag und der klinischen Symptomatik war zunächst eine tuberkulöse Meningitis nicht auszuschließen, so daß mit einer 4-gleisigen tuberkulostatischen Therapie mit Neoteben, Rifampicin, Streptothienat und Myambutol begonnen wurde. Als jedoch die Befunde weiterer Liquorkontrollen,

des Elektroenzephalogramms und des Carotisangiogramms auf einen rechtstemporalen Herdbefund (im Sinne eines "Pseudo-tumors") hinwiesen und damit der dringende Verdacht auf eine Herpes-Meningoenzephalitis gegeben war und dann auch noch ein Anstieg der komplementbindenden Antikörper auf Herpes simplex Viren im Serum erfolgt war, erhielt der Patient ab 10.9.1974 (12 Tage nach Krankheitsbeginn) als spezifische Therapie Cytosin-Arabinosid (Alexan: 60 mg/die über 6 Tage) in der Infusion verabreicht (die tuberkulostatische Therapie wurde später ganz abgesetzt). Diese Therapie wurde kombiniert mit Decortin in fallender Dosierung (beginnend mit 40 mg/die) bei gleichzeitiger antiödematöser Medikation (Magn. sulfat, hypertone Glucoselösung und Aldactone). Der über längere Zeit bestehende Brechreiz wurde mit Antiemetica (Hexobion, Paspertin) behandelt.

Eine deutliche Besserung des Gesamtbefindens war erst nach 5 - 6 Wochen stationärer Behandlung zu erkennen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren es insbesondere die Desorientiertheit, die Affektlabilität, die völlige Appetitlosigkeit bei öfterem Erbrechen sowie die über längere Zeit bestehende Inkontinenz, die die pflegerischen Maßnahmen sehr schwierig gestalteten. Besonders wegen des immer wieder auftretenden Erbrechens mit der Gefahr einer Aspiration mußte der Patient über mehrere Tage ständig intensiv überwacht werden.

Bis zur Entlassung (3 Monate nach Krankheitsbeginn) hatte sich der Zustand soweit gebessert, daß nur noch eine leichte reaktive depressive Verstimmung vorhanden war, die jedoch im Abklingen war.

Während eines Sanatoriumsaufenthaltes, 5 Monate nach Beginn der Erkrankung, wo der Patient an einer Liege- und Terrainkur mit gymnastischen Übungen, Entspannungsübungen, Kreislaufmassagen und Thermal-Bewegungsbädern teilnahm, besserte sich seine psychische Situation nach anfänglich reduzierter Vitalität und Schwierigkeit, sich in das gesellschaftliche Leben einzuordnen, zunehmend, so daß eine allmähliche Eingliederung in den Arbeitsprozeß mit steigender Stundenbelastung im Verlauf von Monaten wieder möglich wurde.

Die Beschwerden zur Zeit des Kuraufenthaltes, unter denen der Patient zu leiden hatte, waren vornehmlich subjektiver Art und äußerten sich als Zerstreuung, Vergeßlichkeit und in zeitweisem Schwindelgefühl. Jedoch ließen auch diese Beschwerden allmählich nach und es kam zu einer Besserung der Aufnahmefähigkeit und des Gedächtnisses.

Ca ein Jahr nach der Erkrankung hatte sich die psychische Leistungsfähigkeit im Vergleich zur letzten Untersuchung (1/2 Jahr) zwar gebessert, dennoch war der Patient auch weiterhin in seiner Persönlichkeit etwas verändert, wobei diese Beeinträchtigung jedoch zusätzlich von dem Patienten hypochondrisch verarbeitet zu werden schien. Somit war noch weiterhin eine psychagogische Führung durch einen Nervenarzt erforderlich. Pathologische EEG- oder Liquorveränderungen waren nicht mehr vorhanden.

2. Methodik

Diagnostische Untersuchungsmaßnahmen und Befunde bei Fall 2

Nach spezifisch diagnostischen Maßnahmen hinsichtlich einer

Herpes-Enzephalitis zeigten röntgendiagnostisch die Aufnahmen des Schädels und eine Sellaspezialaufnahme keine pathologischen Befunde.

Das am 4.9.74 (6 Tage nach Krankheitsbeginn) erzielte rechtsseitige Carotisangiogramm ergab zunächst noch keinen pathologischen Befund, wogegen drei Tage später bei einer neuerlichen Untersuchung eine Massenverschiebung über die Mittellinie nach rechts mit besonderer Akzentuierung im Schläfenlappenbereich nachweisbar wurde. Bei Darstellung der linken Seite zeigte sich eine Drucksteigerung im infratentoriellen Raum, wodurch ein ungewöhnlich detailliertes Venenmuster wegen der hochgradigen Zirkulationsverzögerung sichtbar wurde.

Das Hirnscintigramm mit Technetium 99 m, 14 Tage nach Krankheitsbeginn, zeigte eine Aktivitätsanreicherung von frontotemporal nach occipital mit einem Speicherungsmaximum supratentoriell, was bei Heranziehung der anderen Befunde (EEG, Carotisangiogramm, KBR) als herpesenzephalitische Veränderung gedeutet werden konnte.

Elektroenzephalographisch wurden insgesamt 9 EEG-Kontrollen durchgeführt. Bereits am 6. Tag nach Krankheitsbeginn war ein pathologischer Befund mit Allgemeinveränderungen in Form von einem unregelmäßig ausgeprägten Grundrhythmus und vermehrt flacher Thetatätigkeit sowie eines Herdbefunds im Bereich der rechten Hemisphäre, d.h., wo in regelmäßigen Abständen über einem örtlich begrenzten Bezirk höher gespannte Thetawellen auftraten, erkennbar. Bei den Verlaufskontrollen kam es zunächst zu einer Befundverschlechterung mit vermehrt eingelagerter Theta- und in Gruppen auftretender Deltatätigkeit sowie deutlicherem Hervortreten des Herdbefunds, die erst nach

4 Wochen wieder eine allmähliche Besserung erkennen ließ.

Zur Zeit der Entlassung zeigte das EEG noch leichte pathologische Veränderungen.

Das zuletzt durchgeführte Elektroenzephalogramm (1/2 Jahr nach Krankheitsbeginn) konnte schon nicht mehr pathologisch gewertet werden, sondern mußte als Befundnormalisierung angesehen werden.

Im Liquor kam es zu Beginn der Erkrankung zu einem hohen Anstieg des Gesamteiweißes (bis zu 276 mg %), um dann allmählich wieder abzusinken (s. Abb. 5a).

Bei der letzten Kontrolle waren noch mäßig erhöhte Werte zu finden (46 mg %).

Die Zuckerwerte zeigten während des ganzen Verlaufs normale Werte, wenn auch zu Beginn eine Annäherung zu den oberen Normalwerten bestand (s. Abb. 5b).

Die Pleozytose erreichte Zellzahlen bis zu $712/3$ Zellen/mm³, wobei es sich fast ausschließlich um Lymphozyten handelte (s. Abb. 5c).

Bei der letzten Kontrolle nach 1/2 Jahr (seit Krankheitsbeginn) waren mit $85/3$ Zellen (98 % Lymphozyten) noch erhöhte Werte vorhanden.

Die Globulin/Albumin-Relation, d.h. der Eiweißquotient, zeigte zunächst eine Erhöhung der Globuline, bei der letzten Kontrolle jedoch Normalwerte (s. Abb. 5d).

Die Liquorveränderungen waren mit einer herpetischen Erkrankung zu vereinbaren, insbesondere bei Heranziehung der anderen Befunde (EEG, Carotisangiogramm, KBR) zur Diagnosefindung.

Des weiteren zeigten die durchgeführten Laboruntersuchungen

im Blut nach der Cytosin-Arabinosid-Therapie ein Absinken der Blutelemente, insbesondere der Thrombozyten mit einem Minimum von $110\ 000/\text{mm}^3$ am 7. Tag nach der Therapie (s. Abb. 6a) und der Erythrozyten mit einem Minimum bei $3,8\ \text{Mill.}/\text{mm}^3$ noch während der Therapie (s. Abb. 6b). Die Leukozyten sanken mit einem Minimum am 11. Tag nach der Therapie nur wenig unter die Norm (s. Abb. 6c').

Erhöhte Werte der Transaminasen (SGPT, SGOT) im Serum waren während des ganzen Krankheitsverlaufs zu finden.

Bei der letzten Kontrolle waren sämtliche untersuchten Laborwerte einschließlich der Elektrophorese unauffällig.

Hinsichtlich der Herpes-Serologie ist, nachdem Meningo-Enzephalitiden anderer Genese (einschließlich der Tbc) aufgrund bakteriologischer und serologischer Untersuchungen ausgeschlossen werden konnten, ein Titeranstieg der Komplementbindungsreaktion (KBR) auf Herpes hominis (simplex) Viren von anfänglich negativ auf 1:160 im Institut für Medizinische Mikrobiologie der TU München ermittelt worden.

Während der ca. 5-wöchigen Beobachtung der angesetzten Zellkulturen mit mehrfachen Blindpassagen ergaben sich Hinweise (Bildung von sog. plaques), die auf eine sehr langsame Virusvermehrung hindeuteten. Es gelang jedoch nicht, ein Virus mit ausreichendem Titer zu kultivieren.

3. Beurteilung

Auf Grund der Befunde von EEG, Carotisangiogramm, Liquor, Hirnscintigramm und der KBR handelte es sich bei diesem Patienten um eine Herpes-Enzephalitis, deren akuter Verlauf zwar nicht so schwer war wie bei dem Patient 1 (s. VI A, S. 30 ff.), aber deren Nachwirkungen hinsichtlich psychischer

Veränderungen länger spürbar waren.

Mit der Cytosin-Arabinosid-Therapie konnte also auch bei diesem Patienten ein guter Ausgang erzielt werden.

Angesichts der abschließenden Befunde nach einem Jahr seit Überstehen der Krankheit muß man beide Patienten als voll geheilt ansehen, da sie nach angemessener Zeit ($1/2$ bis 1 Jahr) wieder ganz in das normale Leben eingegliedert werden konnten.

Bei beiden Fällen traten suppressive Nebenwirkungen seitens des hämatopoetischen Systems auf, die jedoch nur vorübergehend waren.

Restschäden waren außer einer leichteren psychischen Verstimmungslage bei Fall 2 nach einem Jahr nicht mehr vorhanden.

Die ausgezeichneten Ergebnisse bei unseren beiden Fällen finden an vielen mit Cytosin-Arabinosid therapierten Fällen anderer Autoren eine Bestätigung, worauf im einzelnen noch eingegangen werden soll.

VII. BISHERIGE ERGEBNISSE AN ENZEPHALITISFÄLLEN, DIE
IN DER LITERATUR BESCHRIEBEN SIND

Es sind in der Literatur (2, 4, 9, 11, 24, 26, 32, 34, 39, 43, 64, 70, 71, 82) zahlreiche Enzephalitisfälle angegeben, über deren klinischen Verlauf die Angaben jedoch meist sehr ungenügend sind.

Dennoch wurde anhand der in der Literatur angeführten Enzephalitisfälle versucht, Tabellen und graphische Darstellungen zu erstellen, um damit einige Aussagen deutlich machen zu können.

Es handelt sich um Enzephalitisfälle, die nur durch das Herpesvirus hominis (simplex) verursacht worden sind und diagnostisch zu Lebzeiten oder post mortem durch spezifische Untersuchungen (wie: Hirnbiopsie, Virusisolierung aus Bläscheninhalt von Herpesbläschen oder Biopsiestückchen, Anzüchtung in einer Zellkultur, Tierversuchen, Carotisangiogramm, Laborbefunderhebung, serologische Untersuchungen, besonders auf komplementbindende Antikörper - Titeranstieg oder -abfall -, typenspezifische Antikörper und immunologische Tests, Elektroenzephalogramme, Scintigramme, fluoreszierende Antikörpertests) gesichert wurden.

Wie aus Tabelle I und Ia und den Abbildungen 9 und 9a zu entnehmen ist, handelt es sich um 453 Fälle, von denen 166 behandelt und 287 unbehandelt waren.

Unter behandelt ist eine spezifische oder unspezifische Therapie gegen die Herpes-Enzephalitis zu verstehen.

Von den Behandelten starben 74 (44 %), von den Unbehandelten 216 (75 %) (s. Abb. 9a).

Wegen des kleinen Anteils der eigenen Fälle - es handelt sich nur um zwei - haben wir diese den in der Literatur beschriebenen nicht gegenübergestellt, sondern sie in die allgemeinen Erörterungen mit einbezogen, worüber im folgenden dann ausführlich berichtet wird.

VIII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE IN DER LITERATUR
EINSCHLIESSLICH DER EIGENEN FÄLLE

Die mit einer sehr hohen Letalitätsrate behaftete Herpes-Enzephalitis, deren Prognose besonders bei Vorliegen maligner Erkrankungen, vorwiegend des lymphatischen Systems oder gestörter Immunitätslage sehr schwer ist, stellt große therapeutische Probleme.

Zum einen bestehen zunächst einmal Schwierigkeiten bei der diagnostischen Sicherung, da die Herpes-Enzephalitis ein vielfältiges Bild aufweisen kann und zumindest zu Beginn der Erkrankung von anderen hirnnorganischen Erkrankungen schwierig abzugrenzen ist. Zum anderen kann diese Erkrankung aber auch ohne Therapie völlig ausheilen und trotz Therapie schwere Restschäden (Lähmungen, epileptische Anfälle, lokale Symptome des ZNS, Persönlichkeitsveränderungen usw.) hinterlassen.

Zudem sind höhere therapeutische Dosen und eine längere Behandlungsdauer als bei trivialen herpetischen Erkrankungen erforderlich, wodurch dann eher Nebenwirkungen verursacht werden können.

Um nicht nur den letalen Ausgang der Erkrankung zu verhindern, sondern auch die nachfolgenden Restschäden möglichst gering zu halten, ist ein möglichst rasches diagnostisches wie therapeutisches Vorgehen notwendig.

Anhand der Ergebnisse vieler, vor allem tierexperimenteller Untersuchungen, ist es möglich geworden, daß einige virostatistische Substanzen zur Therapie der Herpes-Enzephalitis zur Verfügung stehen, die sich in Toxizität, Anwendbarkeit und Wirkung jedoch sehr unterschiedlich verhalten.

So zeigte sich, daß gute bis hervorragende Ergebnisse mit Cytosin-Arabinosid in der Herpesbehandlung, insbesondere der Varizellen (29, 58, 69), des Herpes Zoster (23, 32, 33, 30, 48, 54, 59, 72, 85) und der einfachen Herpes hominis Infektionen (29, 32, 38, 17, 58, 72), aber besonders auch der generalisierten Formen und der herpetischen Enzephalitis erzielt wurden.

Da die Herpes-Enzephalitis äußerst selten ist und somit Erkrankungsfälle von verschiedenen Stellen, wo sie alle einem unterschiedlichen "Versuchsmilieu" unterliegen, gesammelt werden müssen, ist die Beurteilungsmöglichkeit erheblich eingeschränkt. Dennoch wird versucht, eine möglichst objektive Bewertung der gesammelten Ergebnisse vorzunehmen.

Was die Angaben in der Literatur hinsichtlich eines erfolgreichen Ausgangs betrifft, so sind diese insoweit etwas unzureichend, als vermutlich nur organische und nicht psychische Schäden in der Aussage über die vollständige oder unvollständige Heilung enthalten sind. Insoweit sind in der Rubrik "keine Restschäden" (in den beigefügten Tabellen) leichte psychische Veränderungen mit einer nicht quantifizierbaren bzw. qualifizierbaren Wertigkeit mit großer Wahrscheinlichkeit mit enthalten, was in der Bewertung vernachlässigt werden muß.

Hinsichtlich einer spezifischen Therapie oder Nichtbehandlung (Tab. I, Ia und den dazugehörigen Abbildungen 9 und 9a) zeigt sich, daß für den einzelnen bei Behandlung eine größere Überlebenschance besteht und auch anzahlmäßig die schweren Restschäden seltener vorkommen (s. hierzu Abb. 10 und 10a).

Von den gesamten beschriebenen 455 Erkrankungsfällen

(einschließlich unserer Fälle), von denen 168 spezifisch oder unspezifisch behandelt - d.h. sie wurden einer virostatistischen Behandlung mit oder ohne Steroiden oder nur einer Steroidtherapie oder chirurgischen Behandlung unterzogen - und 287 unbehandelt blieben, haben bei den behandelten 56 % überlebt, während es bei den unbehandelten nur 25 % waren (s. Abb. 9, 9a).

Bezugnehmend auf die verschiedenen Therapien wie IDU (Idoxuridin), AraC (Cytosin-Arabinosid), Steroide, chirurgische Behandlung oder die Kombination mit einer oder mehrerer Behandlungsformen (Abb. 11, 11a, Tab. V, Abb. 8, Tab. II) wird veranschaulicht, daß sich prozentual die Cytosin-Arabinosid-Therapie im Rahmen der Untersuchung als die erfolgreichste erweist (s. Abb. 8, Säule C und Abb. 11a). Die mit AraC behandelten Patienten zeigen eine Überlebensquote von 86 %, wogegen die anders behandelten jeweils eine geringere Überlebensquote - 0 - 60 % - aufweisen.

Was die genaue Aufgliederung bezüglich der Folgeschäden betrifft, so liegen nur 86 derart beschriebene Fälle (s. Tab. IV und Abb. 10 und 10a) vor (behandelt : 4, 9, 11, 24, 32, 39, 43, 64, 70, eigene Fälle - unbehandelt : 2, 26, 34, 39, 43, 82).

Es zeigt sich, daß die Zahl der Patienten mit minimalen Schäden und völliger Heilung bei den behandelten etwa 2 - 3 mal höher ist als bei den unbehandelten.

Maßgebend für den Verlauf der Erkrankung scheint auch noch der Zeitpunkt des Therapiebeginns, d.h. wieviel Tage seit Beginn der Erkrankung verstrichen sind, zu sein und

ob schon ein Koma - was einen gewissen Gradmesser für die hirnnorganischen Veränderungen (Ödem, Nekrose) speziell bei der Herpes-Enzephalitis darstellt - vorgelegen hat oder nicht.

Die Herpes-Enzephalitis kann praktisch in jedem Lebensalter auftreten, wobei jedoch eine Häufung bei den Altersgruppen, wo dies in der Literatur angegeben ist, zwischen 31 und 40 Jahren festzustellen ist (Abb. 12). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ist anhand der verfügbaren Angaben kein Unterschied ersichtlich.

Wie aus Tabelle V und den graphischen Darstellungen (Abb. 11 und 11a) hierzu zu entnehmen ist, zeigt sich, daß sowohl tödlicher Ausgang als auch Überleben mit beträchtlichen Restschäden beim älteren Patienten zunehmen, was nach TOMLINSON et al. auf einen zellulären Immunmangel bei dieser Altersgruppe schließen läßt und mit der Abnahme virusspezifischer Antikörper in Beziehung stehen soll (72).

Vergleicht man die Fälle, die mit den virostatistischen Therapeutica AraC oder IDU behandelt wurden (24, 71, 38 und Tab. V mit Abb. 11 und 11a), so wird die Überlegenheit von AraC gegenüber IDU hinsichtlich Überlebenschance (86 % gegenüber 58 %) und den schweren Folgeschäden (9 % gegenüber 31 %) deutlich.

Bei der Dosierung (Tab. III, Abb. 7) zeigt sich beim Cytosin-Arabinosid, daß gute Erfolge bei einer Dosis von $25 - 35 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ für 6 - 8 Tage oder $30 - 40 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ für 5 Tage, was etwa einer Gesamtdosis von $180 - 210 \text{ mg/m}^2$ entspricht, erzielt werden. Eine höhere Dosierung oder

längere Therapiedauer bringt keine Wirkungssteigerung und würde außerdem das Risiko größerer Nebenwirkungen einschließen. Entscheidend scheint eher der frühestmögliche Therapiebeginn zu sein.

Manche Autoren (9, 22, 32) haben für einige Tage zusätzlich noch Cytosin-Arabinosid intrathekal verabreicht, was jedoch keinen Vorteil erkennen ließ.

Auch existieren über die Anwendungsart - Injektion, kurze Infusion, Dauerinfusion - unterschiedliche Meinungen.

Wir haben AraC in der Dauerinfusion verabreicht und meinen, daß diese Applikationsart zum einen gut vertragen wird, zum anderen aber auch verspricht, sicherer voll wirksam zu sein, da Cytosin-Arabinosid sehr schnell, nämlich innerhalb von 12 - 24 Stunden abgebaut und im Urin ausgeschieden wird (36) und somit bei dieser Anwendungsart immer Wirkspiegel des Medikaments vorhanden sind.

Andere Autoren meinen jedoch, die intravenöse Infusion von 2 - 4 Stunden genüge vollkommen und habe weniger toxische Wirkung auf die Blutkörperchen. Wenn auch - um hier eine endgültige Aussage machen zu können - ein größeres untersuchtes Patientengut zur Verfügung stehen sollte, so ist dieser Einwand zumindest insoweit berechtigt, als die virostatistischen Pyrimidinanalogue nur in die teilende Zelle und zwar phasenspezifisch in die S-Phase eingreifen. So wird verständlich, daß bei langsam verabreichter Dauerinfusion die Toxizität erhöht ist, da die S-Phase bei den verschiedenen sich teilenden Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten abläuft und damit mehr Zellen durch das Medikament tangiert werden. Aber andererseits wird mit dieser

Verabreichungsart auch ein größerer Anteil der DNS-Synthese blockiert.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen der Pyrimidinanaloge sind vor allem, da es sich um hemmende Substanzen der Nukleinsäuresynthese handelt, die Zellen betroffen, die eine hohe Bildungsrate aufweisen, und dies sind das Knochenmark, das gastrointestinale Epithel, renales und hepatisches Parenchym und die Haut, bei deren Störung dann die entsprechende Symptomatik ausgelöst werden kann.

So kann es bei höherer Dosierung, aber auch schon bei der von uns verabreichten Menge an Cytosin-Arabinosid, zu Depression der Leukozyten, Thrombozyten und Retikulozyten kommen, wobei es normalerweise zunächst zum Absinken der Retikulozyten (bis zu 2 ‰) nach ca 8 Tagen (jeweils nach Therapiebeginn), dann der Thrombozyten (möglich bis zu 10 000) nach ca 7 - 12 Tagen, und schließlich der Leukozyten (bis zu 2 000) nach 17 - 18 Tagen kommt (38, 70, 9, 43, 39, 4, 32, 37, 85, 80, eigene Fälle).

Auch eine Erythrozytopenie kann zwischen 2 - 10 Tagen eintreten.

Das Ausmaß der Depression richtet sich jedoch nach Therapiedauer und Dosierung. Bei der empfohlenen Dosierung zwischen 30 und 40 mg/m²/die für ca 5 Tage ist eine Verminderung der Blutwerte kaum zu erwarten und dann auch nur vorübergehend. Bei den in der Literatur näher beschriebenen Fällen war dies allerdings bei 50 % nach der Cytosin-Arabinosid-Therapie der Fall. Bei unseren eigenen Fällen kam es jeweils nach Therapiebeginn bei beiden Patienten zu einer Depression der Thrombo-

zyten, bei Fall 1 bis zu 10 000 am 15. Tag (Abb. 4h), bei Fall 2 bis zu 110 000 am 13. Tag (Abb. 6a), der Leukozyten bei Fall 1 bis zu 3 000 am 17. Tag (Abb. 4g) und bei Fall 2 bis zu 4 800 ebenfalls am 17. Tag (Abb. 6c), der Erythrozyten bei Fall 1 bis zu 2,85 Mill. am 13. Tag (Abb. 4d) und bei Fall 2 bis zu 3,8 Mill. am 3. Tag (Abb. 6b).

Die ausgeprägte Anämie bei Fall 1 zeigt, daß im Einzelfall extreme Reaktionen auf das Medikament Cytosin-Arabinosid möglich sind. Dennoch möchte man meinen, daß es sich hier um einen äußerst selten vorkommenden Ausnahmefall handelt - und sicherlich wurde diese Reaktionslage durch die lange Zeit bestehende Hämatemesis und Hämaturie und den Eisenmangel (nach bakterieller Superinfektion) begünstigt -, da bei der vorgenommenen Dosierung (bei Fall 1 insgesamt 360 mg, ebenso bei Fall 2) - und diese Dosierung wurde noch unter der vom Hersteller empfohlenen gehalten - eine derartige Senkung der Blutelemente bei anderen Herpeskranken unter dieser Therapie in der Literatur (31, 32, 37, 48, 53, 54, 58, 59, 85) nicht beschrieben wurde.

Auf jeden Fall ist es notwendig, während der Therapie und nach Absetzen von Cytosin-Arabinosid, für 2 - 3 Wochen das Blutbild in kurzen Abständen zu kontrollieren, um gegebenenfalls therapeutisch eingreifen zu können.

Ebenfalls ist bei Leukozyten- bzw. Lymphozytenstürzen eine Kontrolle der Harnsäurewerte angezeigt, da es durch vermehrten Zerfall von Blutzellen hier zu einem Anstieg kommen kann.

Das Ausmaß einer medikamentösen Knochenmarks (KM)-Schädigung durch Cytosin-Arabinosid hängt nicht nur von der Therapiedauer oder Dosierung ab, sondern auch von der Zahl der Stammzellen im

KM und deren Geschwindigkeit, auf den Zelltod von reifenden Zellen zu reagieren (26). Hier sind die Voraussetzungen bei jedem Menschen verschieden (s. S. 55!).

Im KM sind Störungen (wie Megaloblastose) schon früher, also vor den Veränderungen im Blut erkennbar, d.h., daß die hypoplastische Phase meist erst nach Absetzen der Therapie, zwischen 5 - 11 Tagen danach im Blut erscheint.

Von den bislang untersuchten medikamentösen Therapeutica gegen die Herpes-Enzephalitis liegen vorwiegend nur experimentelle Untersuchungen an Tieren bzw. Kulturzellen vor. Lediglich für die Pyrimidinanaloge IDU und AraC ist auch ein erweiterter Erfahrungsbereich an Menschen vorhanden. Demnach ist die Übertragbarkeit der erhaltenen Versuchsergebnisse am Tier auf den Menschen nicht in jeder Hinsicht zulässig, zumal dort Metabolismus und Ausscheidung anders sind.

Die Basis für vergleichbare Wirkungen seitens der Viren wie auch der Therapeutica stellen histopathologische Veränderungen beim Tier dar, die zu denen des Menschen analog sind. Ausgehend von dieser Voraussetzung sind gewisse Aussagen über den Erfolg oder Mißerfolg der angewandten Therapeutica möglich.

Im großen ganzen ist festzustellen, daß die alleinige chirurgische oder die nicht virostatisch wirksame medikamentöse Therapie als unzureichend angesehen werden muß und die erste auch nur bei akut aufgetretenem Ödem sinnvoll ist, da nach längerem Bestehen des Ödems (über 24 Stunden) eine Dekompression nicht mehr möglich ist, wie RAPPEL dies durch pathologische Untersuchungen an Hirn-Biopsiestückchen nachweisen konnte (71).

Die nicht virostatisch wirksamen Therapeutica, die nicht

durch Blockierung der DNS-Synthese, sondern durch Eingreifen an verschiedenen Angriffspunkten des Immunmechanismus wirksam werden, sind nicht in der Lage, das Krankheitsbild zu beenden.

Was die Wirkung der virostatistischen Pyrimidinanalogue betrifft, so wurde von vielen Autoren (26, 38, 39, 42, 46, 59, 71, 86) die ausgezeichnete Wirkung von Cytosin-Arabinosid in systemischer Anwendung bestätigt und ihm gegenüber Idoxuridin (IDU) - was bislang oft bei der Herpes-Enzephalitis verabreicht wurde - wegen seiner geringeren Toxizität im optimalen Dosierungsbereich, seiner guten Löslichkeit, seiner leichteren Herstellbarkeit und vor allem wegen seiner besseren Wirkung der Vorzug gegeben.

Auch unsere eigenen Therapieerfolge können die Wirkung von Cytosin-Arabinosid bestätigen.

Auch soll nach UNDERWOOD et al. (78, 84) Cytosin-Arabinosid fähig sein, IDU-resistente Viren zu eliminieren.

In Tierversuchen allerdings konnten diese Unterschiede der Wirksamkeit zwischen IDU und AraC nicht festgestellt werden (36, 46, 72, 83), was, wie schon o.a., vermutlich darauf zurückzuführen ist, daß das Herpes hominis Virus bei den Versuchstieren (Mäuse, Meerschweinchen, Hamster, Kaninchen) kein natürlich vorkommender Erreger ist und somit die Ansprechbarkeit sowohl auf das Virus als auch auf die virostatistischen Medikamente anders ist als beim Menschen. Vielleicht liegt dies jedoch nicht nur am anderen Metabolismus der Pyrimidinanalogue IDU und AraC, sondern auch daran, daß beim Tier ein Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke durch das Medikament nicht oder jeweils nur geringfügig möglich ist.

Gelegentlich sind in der Literatur neben ausgezeichneten Erfolgsergebnissen auch Mißerfolge bei der Therapie anderer herpetischer Erkrankungen mit AraC angeführt. Jedoch war hier auffällig, daß bei fast allen genannten Fällen (16, 43, 72, 77) eine zu kurze Therapiedauer oder zu große Abstände zwischen den einzelnen Injektionen bzw. Infusionen vorgelegen haben.

In Zellversuchen konnte WALKER et al. eine unterschiedliche Ansprechbarkeit von Typ 1 oder Typ 2 des Herpes hominis Virus auf ein oder verschiedene Pyrimidinanaloge feststellen (86).

AraA (Adenin-Arabinosid) zeigte in Tier- wie in Zellversuchen eine gute Wirkung gegenüber dem Herpes hominis Virus hinsichtlich der Überlebenszeit der Tiere und der Verminderung der Zellschäden, die durch das Virus hervorgerufen werden, war aber am Menschen wegen seiner schlechten Löslichkeit und folglich zu hohen Flüssigkeitsbelastung als Therapeuticum praktisch nicht anwendbar (13, 38, 42, 46, 83). In jüngster Zeit ist das Präparat AraA jedoch soweit weiterentwickelt worden, daß es bereits mit Erfolg bei Herpes Infektionen verabreicht werden konnte (99, 100, 101).

Andere Autoren (27) untersuchten bei Tieren einige Derivate des Cytosin-Arabinosid auf bessere Anwendbarkeit. Sie konnten antivirale Effekte bei Mäusen durch Adamantoat-, Benzoat- und Palmitatderivate nachweisen. Die Wirksamkeit zeigte sich auch, wenn diese Derivate vor Infizierung verabreicht worden waren, dann während des Ablaufs der Infektion, während Cytosin-Arabinosid nur nach Virusinfektion gegeben wirksam ist. Allerdings wurde von den Derivaten eine erheblich höhere Dosis

benötigt, wenn sie die selbe Wirkung erzielen sollten.

Außer mit den Pyrimidinanalogen AraC und IDU, sowie jüngst auch AraA wurden auch noch therapeutische Versuche mit Interferon (42, 71, 59, 39) und L-Asparaginase (6, 71) unternommen, da man festgestellt hatte, daß hohe Interferonspiegel das Krankheitsbild schnell beenden und eine Disseminierung verhindern würden (59). Es handelt sich beim Interferon (das aus Peptiden besteht) um ein Reaktionsprodukt der infizierten Zelle auf das Eindringen fremder Nukleinsäuren, nämlich der Viren.

Bislang ist der Einsatz von Interferon oder Interferon-Induktoren (42) nur bei lebensbedrohenden Zuständen, so auch bei der Herpes-Enzephalitis, vorgenommen worden. Die bisherige Erfahrung ist noch völlig unzureichend, als daß seine therapeutische Anwendung als gerechtfertigt gefordert werden könnte.

Der L-Asparaginase kommt eine Schutzwirkung für die Wirtszelle gegenüber des zytopathischen Effekten der Viren zu, wobei CAPPEL et al. (6) einen synergistischen Effekt zu AraC, dagegen bei Kombination mit IDU nur einen additiven Effekt feststellen konnten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nach dem bisherigen Stand der Versuchsergebnisse und der klinischen Ergebnisse der Einsatz von Cytosin-Arabinosid trotz seiner Toxizität im Falle einer Herpes-Enzephalitis angesichts der schlechten Prognose gerechtfertigt erscheint, da hierdurch sowohl Sterblichkeit als auch Ausmaß der Restschäden vermindert werden konnte. Die Toxizität ist bei o.a. optimaler Dosierung gering und außerdem den anderen Therapeutica bzw. therapeutischen Maß-

nahmen in vieler Hinsicht überlegen.

Weitere Untersuchungen in der Zukunft hinsichtlich der Behandlung der Herpes-Enzephalitis mit Cytosin-Arabinosid, seinen Abkömmlingen oder Analogen werden sicher noch mehr Aufhellung in dieses Krankheitsgeschehen bringen und dann eventuell weiteres spezifisches Vorgehen zulassen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird das Krankheitsbild der Herpes-Enzephalitis in Klinik, Diagnostik und Therapie beschrieben. Die Schwierigkeiten der Therapie werden abgehandelt.

Der Verlauf der Erkrankung nach Cytosin-Arabinosid-Therapie wird an zwei eigenen Fällen geschildert.

Des weiteren werden Ergebnisse aus der Literatur hinsichtlich der Therapie der Herpes-Enzephalitis herangezogen und statistisch ausgewertet.

Da bei den früheren Erkrankungen an Herpes-Enzephalitis die geübte symptomatische Therapie einschließlich der Gaben hoher Dosen von Corticosteroiden vom Cortisoltyp der letale Ausgang nie verhindert werden konnte, erschien es auf grund der vorliegenden Literatur gerechtfertigt, trotz der Gefahren der Therapie mit Antimetaboliten bei den beschriebenen Fällen seit 1975 diese Therapie unter Beachtung strengster Kautelen zu versuchen.

Literaturverzeichnis

- 1) Adams, J.H., Jenett, W.B.: Acute necrotizing encephalitis: a problem in diagnosis. J. Neurol., Neurosurg., and Psychiatry 30 : 248 - 260 (1967)
- 2) Adams, H., Miller, D.: Herpes simplex encephalitis: a clinical and pathological analysis of twenty-two cases. Postgrad.med. J. 49 : 393 - 397 (1973)
- 3) Becker, Y.: Antiviral drugs : mode of action and chemotherapy of viral infections of man. Yechial Becker - Basel, New York: Karger 1976 XIII, 130 p: ill (Monographie in virology, V 11, Seite 66 (1976))
- 4) Bligh, A.S., Weaver, C.M., Wells, C.E.C.: Isotope encephalography in the management of acute herpes virus encephalitis. J. Neurol., Neurosurg., and Psychiatry 35 : 569 - 581 (1972)
- 5) Bousquet, M.: Où en sont les enéphalites virales? Concours Medical 10, VII : 93 - 98 (1971)
- 6) Cappel, R., Thiry, L., Klastersky, J.: Anti-herpetic activity of a combination of L-asparaginase and cytosins arabinoside used in vitro. Postgrad. med. J. 49 : 428 (1973)
- 7) Calabresi, P.: Clinical studies with systemic administration of antimetabolites of pyrimidine nucleoside in viral infections. Ann. N.Y. Acad. Sci. 130 : 192 - 208 (1965)
- 8) Chaube, S., Murphy, M.L.: The teratogene effects of cytosine arabinoside on the rat fetus. Proc. amer. Ass. cancer Res. 6, abstract No. 39 (1965)
- 9) Chow, A.W., Foerster, J., Hryniuk, W.: Cytosine arabinoside therapy for herpesvirus infections. Antimicrob. Agents and Chemotherapy USA 10 : 214 - 217 (1970)
- 10) Chow, A.W.C., Foerster, J., Hryniuk, W.: Antileukemic drug found to have antiviral effect. J. amer. med. Ass. 214 : 1635 (1970)
- 11) Chow, A.W., Ronald, A., Hryniuk, W., Fiala, M. et al.: Cytosine arabinoside therapy for herpes simplex encephalitis - clinical experience with six patients. Antimicrob. Agents and Chemotherapy 3,3 : 412 - 417 (1973)
- 12) Chu, M.Y., Fischer, G.A.: a proposed mechanism of action of 1- β -D-arabinofuranosyl cytosine as an inhibitor of the growth of leukemic cells. Biochem. Pharmacol. 11 : 423 (1962)
- 13) De Clercq, E., Luczak, M.: Intranasal challenge of mice with herpes simplex virus. An experimental model for evaluation of the efficacy of antiviral drugs. J. infect. Dis. 133 supplement : 226 - 235 (1976)
- 14) Cohen, G.H.: Ribonucleotide reductase activity of synchronized KB cells infected with herpes simplex virus. J. Virol. 2 : 408 - 418 (1972)

- 15) Demopoulos, H.B., Milvy, P., Makary, S., Ranschoff, J.: Molecular aspects of membrane structure in cerebral edema. In : Workshop on the effects of steroids on brain edema (Ed. by K. Schürman and H.J. Reulen p.8 Mainz University Press). (1972)
- 16) Davis, M.Ch., Vandersarl, J.V.: Failure of cytarabine in varicella zoster infections. J.amer.med. Ass. 224,1 : 122 - 123 (1973)
- 17) Davis, Ch.M.: Modern management of cutaneous viral infections. Postgrad. Med. 52,5 : 109 - 114 (1972)
- 18) Esiri, M.A., Tomlinson : Herpes zoster, demonstration of virus in trigeminal nerve and ganglion by immunfluorescence and electron microscopy. J.Neurol.Sci. 15 : 35 (1972)
- 19) Eaglstein, W.E., Katz, R., Brown, J.A.: The effect of early corticosteroid therapy on the skin eruption and pain of herpes zoster. J. amer.med.Ass. 211 : 1681 - 1683 (1970)
- 20) Falke, D.: Infektionen durch Viren der Herpesgruppe in Grumbach/Kikuth: Infektionskrankheiten. 2.Aufl. Mainz : 1324 - 1341
- 21) Fiala, M.A., Chow, Gunze, L.B.: Susceptibility of herpesviruses to cytosine arabinoside : standardization of susceptibility test procedure and relative resistance of herpes simplex Type 2 strains. Antimicrob. Agents Chemother. 1 : 354 - 357 (1972)
- 22) Foerster, J., Bryniuk, W.: Cytosine arabinoside and herpes zoster. Lancet 2 : 712 (1971)
- 23) Fortuny, J.E., Weiss, R., Theologides, A., Kennedy, B.J.: Cytosine arabinoside in herpes zoster. Lancet 1 : 38 (1973)
- 24) Farris, W.A., Blaw, M.E.: Cytarabine Treatment of herpes simplex encephalitis. Arch. Neurol. 27 : 99 - 102 (1972)
- 25) Flewett, T.H.: The rapid diagnosis of herpes encephalitis. Postgrad. med. J. 49 : 398 - 400 (1973)
- 26) Geary, G.G.: Haematological complications of therapy with pyrimidine analogues. Postgrad. med.J. 49 : 413 - 415 (1973)
- 27) Gray, G.D., Nichol, R.F., Mickelson, M.M.: Immunosuppressive, antiviral and antitumor activities of cytosine derivatives. Biochem. Pharmacol. 21 : 465 - 575 (1972)
- 28) Grindey, G.B., Saslaw, L.D., Waravdekar, V.S.: Effects of uracil derivatives on phosphorylation of arabinosylcytosine. Mol. Pharmacol. 4 : 96 (1968)
- 29) Gunkel, U., Kropp, E.: Herpes-Virus-Erkrankungen bei Kindern mit akuten Leukosen, Behandlung mit Cytosin-Arabinosid. Fortschr. Med. 9 : 393 - 395 (1974)
- 30) Hall, T.C., Widert, C., Jaffe, N., Traggis, D., Lux, S., Rompf, P., Katz, F.: Treatment of varizella-zoster with cytosine arabinoside. Trans.Ass.amer.Phycians 82 : 201 (1969)
- 31) Hall, T.C., Holton, Ch., Douglas, G.R., Hanshaw, B.: Cytosine arabinoside treatment of varizella-zoster. Postgrad.med.J. 49 : 429 - 436 (1973)

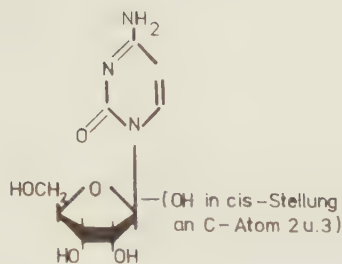
- 32) Hryniuk, W., Foerster, J., Shojania, M., Chow, A.: Cytarabine for Herpesvirus infections. J. amer. med. Ass. 219,6 : 715 - 718 (1972)
- 33) Huis, J., van Varenbergh, P.M., Kindt, R.: Cytosine arabinoside et zona generalisée. La Nouvelle Presse med. 17 : XI., Nr. 41 (1973)
- 34) Juel Jensen, B.E., Mac Callum, F.O.: Herpes simplex, varizella and zoster. Clinical manifestations and treatment. Heinemann's Medical Publications, London : 117 - 151 (1972)
- 35) Juel Jensen, B.E.: The natural history of shingles, events associated with reactivation of varizella zoster virus. J. roy. Coll. gen. Practit. 20 : 323 (1970)
- 36) Juel Jensen, B.E.: Cytosine arabinoside and herpes zoster. Lancet 2 : 374 (1971)
- 37) Juel Jensen, B.E.: Severe primary herpes treated with cytosine arabinoside. Brit.med.J. 2 : 154 - 155 (1970)
- 38) Juel Jensen, B.E.: Herpes simplex and zoster. Brit.med.J. 1 : 406 - 410 (1973)
- 39) Juel Jensen, B.E.: Clinical spectrum of herpes simplex virus infections. Postgrad. med. J. 49 : 375 - 379 (1973)
- 40) John, R.W., Tobin, J.O.H.: Neonatal herpesvirus hominis infections. Postgrad. med. J. 49 : 380 - 382 (1973)
- 41) Lajtha, L.G.: Therapy of herpes simplex encephalitis: molecular pharmacology of pyrimidine analogues. Postgrad. med. J. 49 : 410 - 412 (1973)
- 42) Liebermann, M., Schafer, W.Th., Came, P.E.: Chemotherapy of cutaneous herpesvirus infection of hairless mice. J. invest. Derm. 60,4 : 203 - 206 (1973)
- 43) Liversedge, L.A.: The clinical features of herpes simplex encephalitis (acute necrotizing encephalitis). Postgrad. med. J. 49 : 383 - 386 (1973)
- 44) Long, D.M., Maxwell, R.E., Franch, L.A.: The effects of glucocorticoids upon experimental brain edema (Ed. by K. Schürmann and H.J. Meulen p. 14 Mainz University Press). (1972)
- 45) Longson, M.: Immunofluorescence in the diagnosis of herpes encephalitis. Postgrad. med. J. 49 : 403 - 405 (1973)
- 46) Marks, I.M.: Evaluation of four antiviral agents in the treatment of herpes simplex encephalitis in a rat model. J. infect. Dis. 131,1 : 11 - 16 (1975)
- 47) Mankad, V.N., Gershon, A.A., Brunell, Ph.A.: Inhibition of oral shedding of herpes simplex virus by cytosine arabinoside. J. infect. Dis. 127,4 : 442 - 444 (1973)
- 48) Mc Kelvey, E.M., Kwaan, H.C.: Cytosine arabinoside therapy for disseminated herpes zoster in a patient with Ig G Pyroglobulinemia. Blood 34,5 : 706 - 711 (1969)
- 49) Merselis, J.G., Kaye, D., Hook, E.W.: Disseminated herpes zoster. Arch. intern. Med. 113 : 679 (1964)

- 50) Miller, L.H., Brunell, P.A.: zoster reinfection or activation of latent virus ? Amer. J. Med. 49 : 480 (1970)
- 51) Miller, J.D., Ross, C.A.C.: Enzephalitis : a fouryear survey. Lancet 1 : 1121 - 1126 (1968)
- 52) Miller, D.R., Hanshaw, J.B., O'Leary, D.S., Hnilicka, J.V.: Fatal disseminated herpes simplex virus infection and hemorrhage in the neonate. J.Pediat. 76 : 409 (1970)
- 53) Mitchell, M.S., Wade, M.E., de Conti, R.C., Bertino, J.R., Calabresi, P.: Immunosuppressive effects of cytosine arabinoside and methotrexate in man. Ann. intern. Med. 70 : 535 (1969)
- 54) Modesto, C., de Bernardi, B.: Trattamento dell'herpes zoster con citosina-arabinoside in sogetti con emopatie maligne. Acta Paediatrica Latina 24,2 : 83 - 89 (1971)
- 55) Moeschlin, S.: Therapie der Enzephalitis. In: Therapiefieber der inneren Medizin für Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag. Stuttgart : 324, 326, 540 - 541 (1969)
- 56) Molin, L.: Aspects of the natural history of herpes zoster. Acta derm.-vener. 49 : 569 - 583 (1969)
- 57) Nahmias, A.J., Alford, C.A., Korones, S.B.: Infection of the newborn with herpesvirus hominis. Advances in Pediatrics 17 : 185 (1970)
- 58) Nasser, M.: The prevention and treatment of varizella-zoster infection in patients at high risk. Clinical Pediatrics 12,5 : 299 - 301 (1973)
- 59) Neilan, A.B., Schechter, G.P.: Disseminated herpes zoster : treatment with cytosine arabinoside. Medical Annals of DC 40,9 : 573 - 776 (1971)
- 60) Nutter, R.L., Rapp, F.: The effect of cytosine arabinoside on virus production in various cells infected with herpes simplex viruses types 1 and 2. Cancer Res. 33 : 166 - 170 (1973)
- 61) O'Neill, F.J., Rapp, F.: Synergistic effect of herpes simplex virus and cytosine arabinoside on human chromosomes. J. Virol. 7 : 692 - 695 (1971)
- 62) O'Neill, F.J., Goldberg, R.J., Rapp, F.: Herpes simplex virus latency in cultured human cells following treatment with cytosine arabinoside. J. gen. Virol. 14 : 189 - 197 (1972)
- 63) Ortega, A.P.: Algunos hechos recientes en terapéutica dermatológica, VII Miosis, Virosis, Venéreas. Medicina Rewista mexicana 1139 : 425 - 432 (1972)
- 64) Oxbury, J.M., Mac Callum, F.O.: Herpes simplex virus encephalitis : clinical features and residual damage. Postgrad. Med. J. 49 : 387 - 389 (1973)
- 65) Panitch, H.S., Griffith, J.F., Baringer, J.R.: Treatment of experimental herpes simplex encephalitis with pyrimidine nucleosides. Neurology 21 : 399 (1971)
- 66) Papac, R.J., Creasey, W.A., Calabresi, P., Welsh, A.D.: clinical and pharmacological studies with 1 β - arabinofuranosylcytosin (cytosine arabinoside). Proc. amer. Ass. Cancer Res. 6 : 50 (1965)

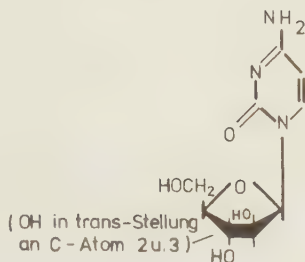
- 67) Papac,R.J., Calabresi,P., Hollingsworth,J.W., Welch,A.D.: Effects of 1-β-D-arabinofuranosyl hydrochloride on regenerating bone marrow. Cancer Res. 25 : 1459 (1965)
- 68) Portilla-Aguilar,J. et al.: Herpes simple diseminado en un recién nacido. Archivos Investigacion medica, Mexico 3,3 : 513 - 520 (1972)
- 69) Prager,D., Bruder,M., Sawitzky,M.A.: Disseminated varizella in a patient with acute myelogenous leukemia: treatment with cytosine arabinoside. J. Pediat. 78 : 321 - 323 (1971)
- 70) Price,R., Chernik: Herpes simplex encephalitis in an anergic patient. Amer. J. Med. 54 : 222 - 228 (1973)
- 71) Rappel,M.: The management of acute necrotizing encephalitis, a review of 369 cases. Postgrad. med. J. 49 : 419 - 427 (1973)
- 72) Reis,H.E., Bruntsh,U., Schmidt,C.G.: Die Behandlung des Zoster mit Zytarabin. Dtsch. med. Wschr. 98 : 2293 - 2298 (1973)
- 73) Roberts,J.K.: A case of genital herpesvirus infection in pregnancy. J. Obstet. Gynaec. brit. Cwlth. 80 : 188 - 190 (1973)
- 74) Ross,C.A.C.: Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis in Glasgow (1962 - 71). Postgrad. med. J. 49 : 401 - 402 (1973)
- 75) Schrecker,A.W., Urshel,M.J.: Nucleoside kinase in leukemia L 1210 and a subline resistant to arabinosylcytosine. Proc. amer. Ass. Cancer Res. 8, abstract No. 230 (1967)
- 76) Silagi,S.: Metabolismus of 1-β-D-arabinofuranosyl-Cytosine in L Cells. Cancer Res. 25 : 1446 - 1453 (1965)
- 77) Seligmann,B.R., Rosner,F.: Varizella and cytosine arabinoside. Lancet 1 : 307 (1970)
- 78) Shaw,S.S., Doshi,H.V.: Chemotherapy of viral diseases (a review). The Antiseptic 69,81 : 595 - 598 (1972)
- 79) Stevens,D.A., Merigan,T.C.: Interferon, antibody and other host factors in herpes zoster. J. clin. Invest. 51 : 1170 (1972)
- 80) Stevens,D.A., Merigan,Th.C.: Uncertain role of cytosine arabinoside in varizella infection of compromised hosts. J. Pediat. 81/3 : 562 - 565 (1972)
- 81) Tomlinson,A.H., Mac Callum,F.O.: The incidence of complement fixing antibodies to varizella zoster virus in hospital patients and blood donors. J. Hyg. (Cambridge) 68 : 68 (1970)
- 82) Tomlinson,A.H., Mac Callum,F.O.: The effect of iododesoxyuridine on herpes simplex encephalitis in animals and man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 173 : 20 (1970)
- 83) Tomlinson,A.H., Mac Callum,F.O.: Pyrimidine analogues in the treatment of herpes infections. Postgrad. med. J. 49 : 416 - 418 (1973)
- 84) Underwood,G.E., Wisner,C.A., Weed,S.D.: Cytosine arabinoside (CA) and other nucleosides in herpesvirus infections. Arch. Ophthal. 72 : 505 (1964)

- 85) Vandersarl, v.J., Davis, Ch., Fenton, M. et al.: Cytosine arabinoside therapy for herpes zoster in a patient with systemic Lupus Erythematoses. *Sth. med. J.* 65,8 : 995 - 997 (1972)
- 86) Walker, W.E., Burton, A., Waisbren et al.: In vitro determinations of viral susceptibility to drugs for possible clinical use. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* : 380 - 384 (1970) oder *Amer. J. clin. Path.* 56,6 : 687 - 692 (1971)
- 87) Werner, G.H.: Bilanz, Versprechungen und Schwierigkeiten der antiviralen Chemotherapie. *Dtsch. Apoth.-Z.* 112. Jg. 40 : 1543 - 1544 (1972)
- 88) Witzleben, C.L., Driscall, S.G.: Possible transplacental transmission of herpes simplex infection. *Pediatrics* 36 : 192 - 199 (1965)
- 89) Wright, E.T., Winer, L.H.: Herpes zoster and malignancy. *Arch. Dermatol.* 84 : 242 - 244 (1961)
- 90) Zahn, R.K.: Die Wirkung von Cytosin-Arabinosid auf die informationsgesteuerte Synthese. Editio Cantor KG, Aulendorf, Cytosin-Arabinosid-Symposium : 9 (1968)
- 91) Treatment of herpes infection resistant to idoxuridine. *Postgrad. Med.* 52/4 : 24 (1972)
- 92) Herpes encephalitis. *Brit. med. J.* 1 : 582 - 583 (1972)
- 93) Herpes hepatitis in adults. *Brit. med. J.* 1, 5848 : 248 (1973)
- 94) Evans, J.S., Mengel, G.D.: The Reversal of Cytosine Arabinoside Activity in vivo by Deoxycytidine. *Biochem. Pharmacol.* 13 : 989 (1964)
- 95) Fiegel, G.: Kortikoid-Nebenerscheinungen. 1. Aufl. - Schattauer Verlag Stuttgart, New York : 36 - 42 (1976)
- 96) Kazner, E., Lanksch, W., Steinhoff, H., Wilske, J.: Die axiale Computer-Tomographie des Gehirnschädels - Anwendungsmöglichkeiten und klinische Ergebnisse. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 43,10 : 487 - 574 (1975)
- 97) Page, L.K. et al.: Neurosurgical experience with herpes simplex encephalitis. *J. Neurosurg.* 27 : 346 - 351 (1967)
- 98) Sundal, E., Strömsöe, K., Stula, D.: Herpes simplex Enzephalitis. Eine Fallbeschreibung mit Sicherung der Diagnose durch Hirnbiopsie. *Schweiz. med. Wschr.* 107 : 709 - 712 (1977)
- 99) Allford, A.Ch., Whitley, J.R.: Treatment of infections due to Herpes virus in humans: a critical review of the state of the art. *J. infect. Dis.* 133 : A 101 - A 108 (1976)
- 100) Whitley, R.J. et al.: Adenine Arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed: a collaborative antiviral study. *N. Engl. J. Med.* 294,22 : 1193 - 1199 (1976)

- 101) Whitley, R.J. et al.: Adenine Arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. N. Engl. J. Med. 297 : 289 - 294 (1977)



Cytidin



Cytarabin

durch Annahme
an phosphorylierenden
Enzymen

Phosphorylierung

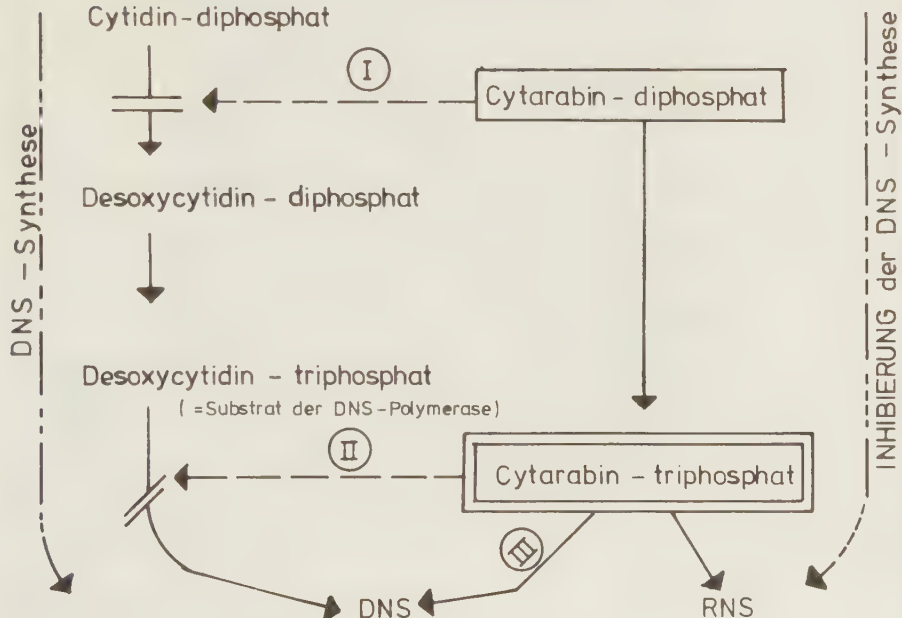


Abb. 1

Angriffspunkte des Cytosinarabinosids im
DNS - Stoffwechsel der
Viren

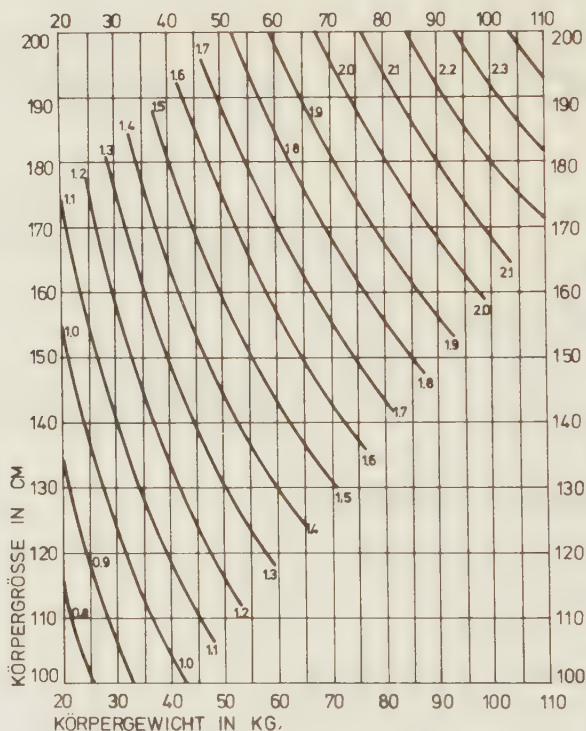


Abb. 2

Nomogramm zur Bestimmung der
Körperoberfläche (m^2) aus
Körpergröße und Gewicht

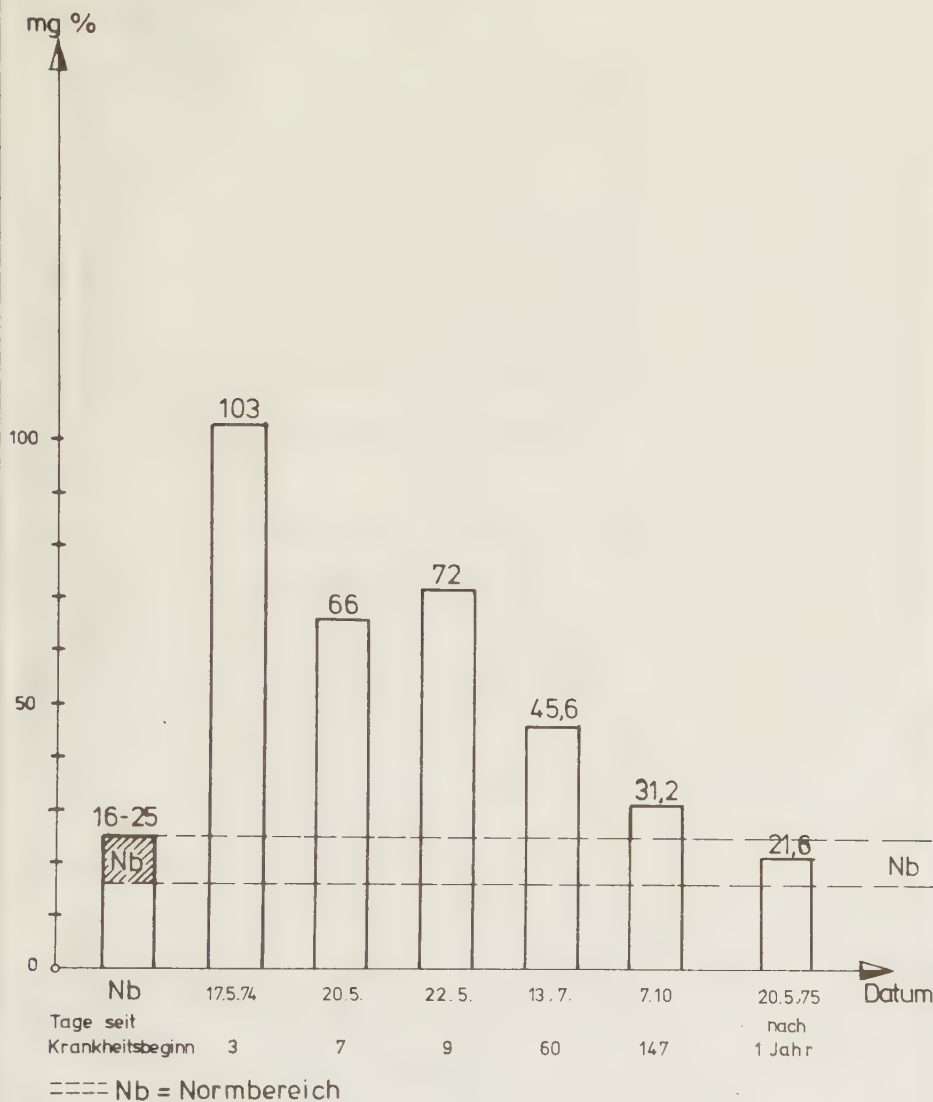


Abb. 3a

Gesamteiweiß im Liquor bei Fall 1
während des Krankheitsverlaufs
der Herpes – Enzephalitis

Glucose in mg %

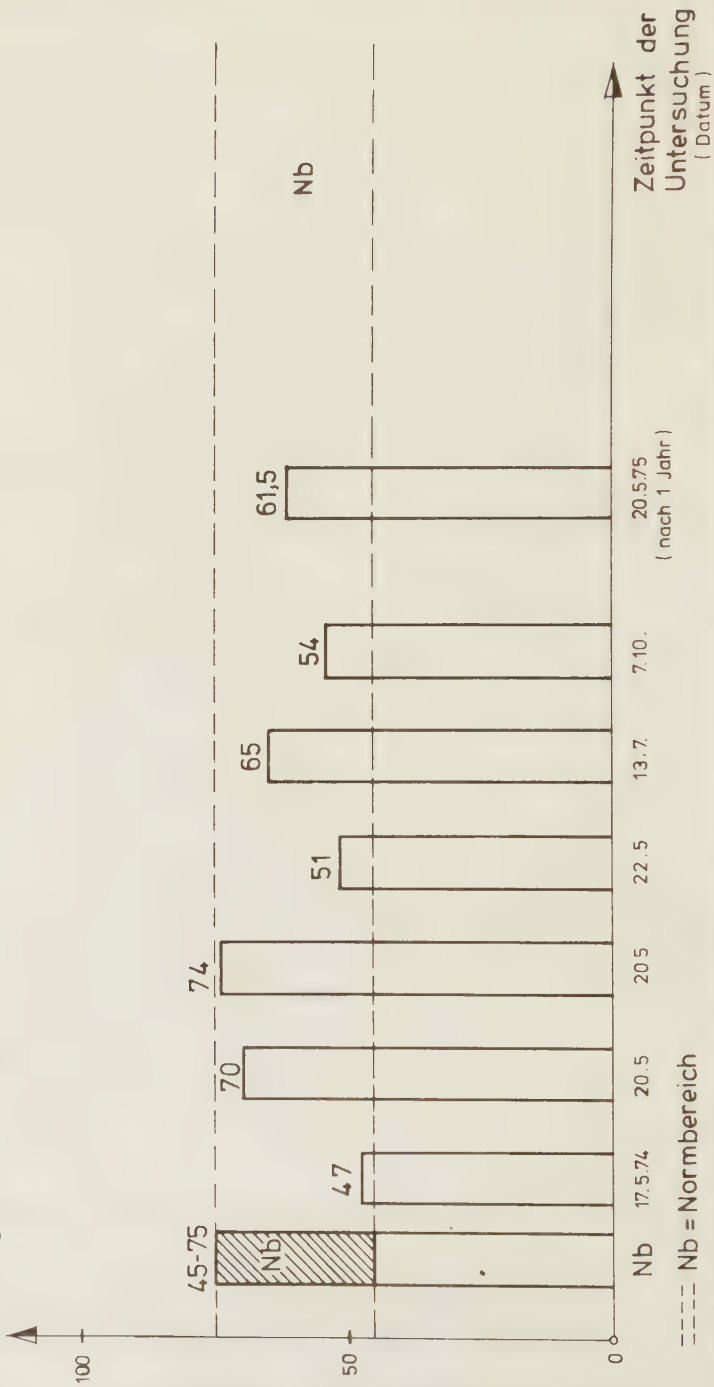


Abb. 3b

Zucker im Liquor während des Krankheitsverlaufs
der Herpes-Enzephalitis bei Fall 1

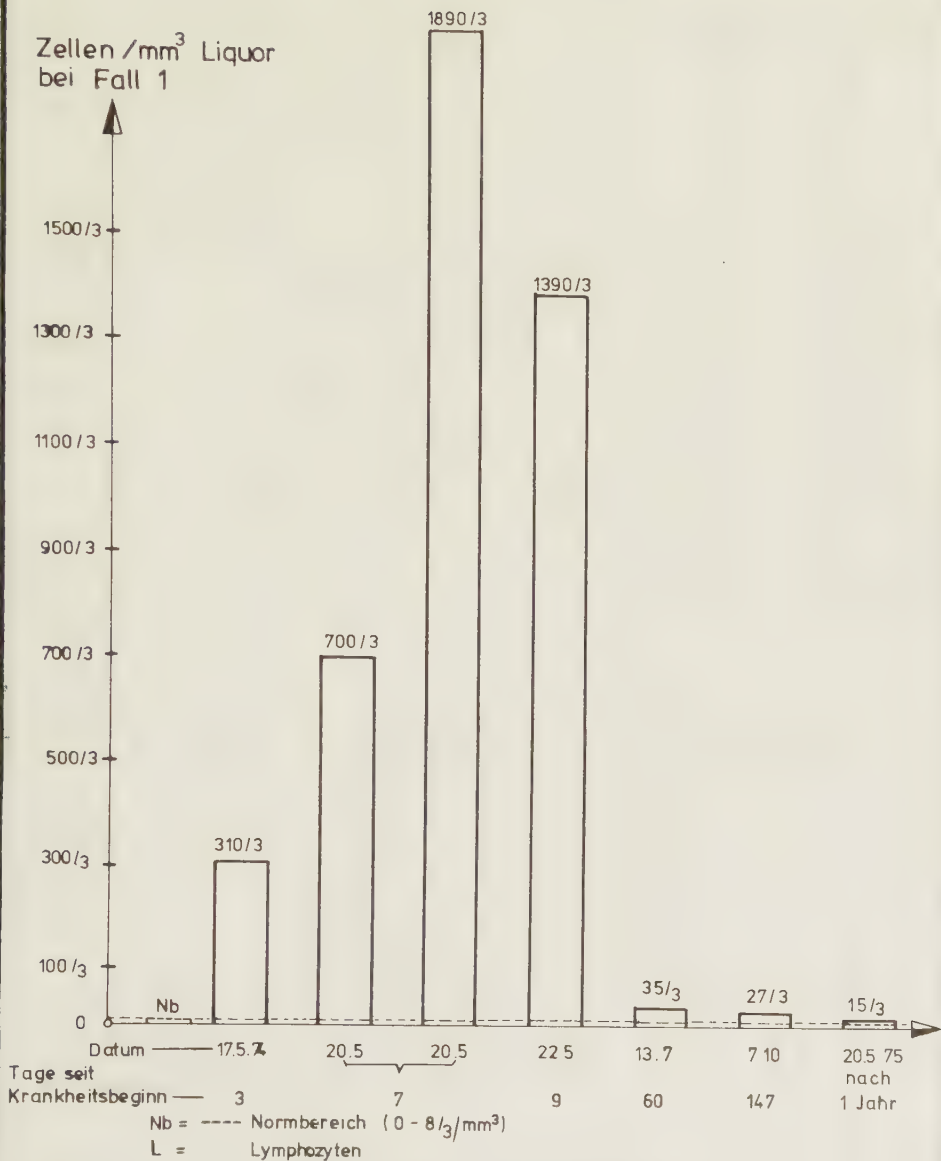


Abb. 3 c

Pleozytose (Zellen/mm³) im Liquor
während des Verlaufs der
Herpes-Enzephalitis bei Fall 1

Eiweißquotient = $\frac{\text{Globuline}}{\text{Albumine}}$ im Liquor



Abb. 3 d

Eiweißquotient bei Fall 1
während des Verlaufs
der Enzephalitis

Gesamteiweiß
im Serum (Fall 1)
g %

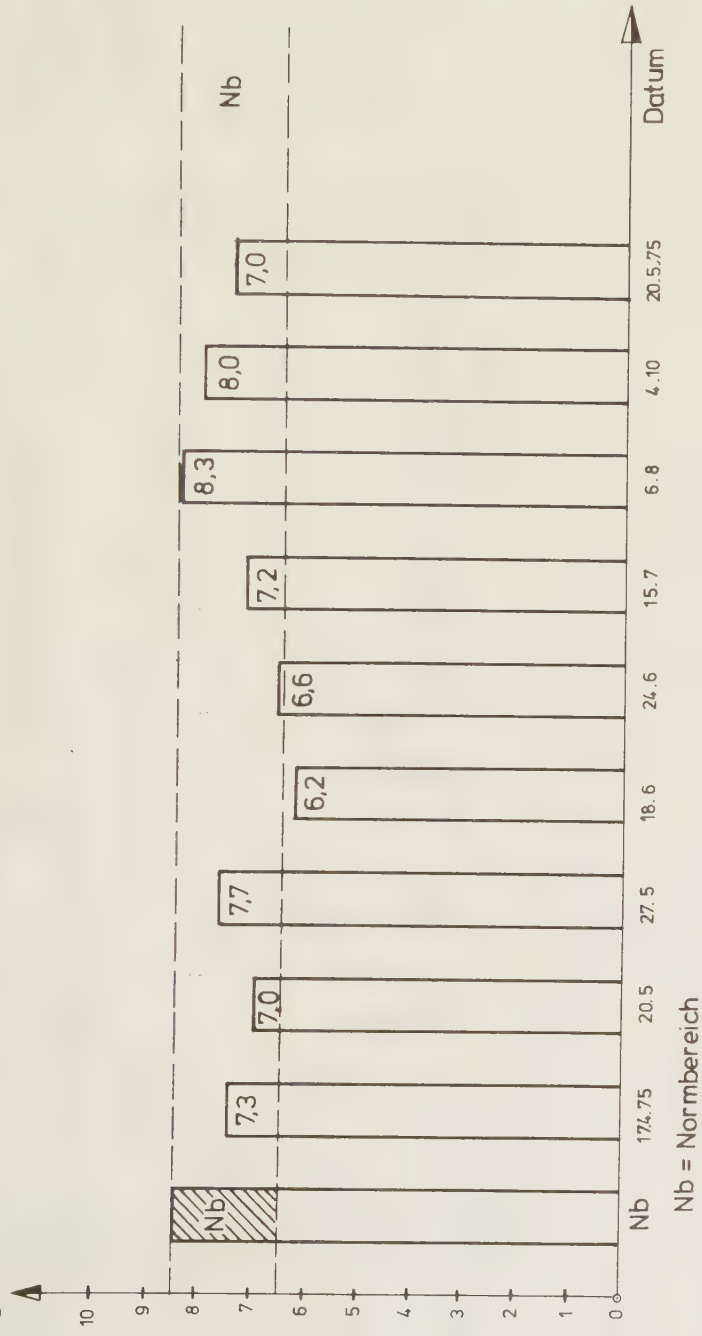
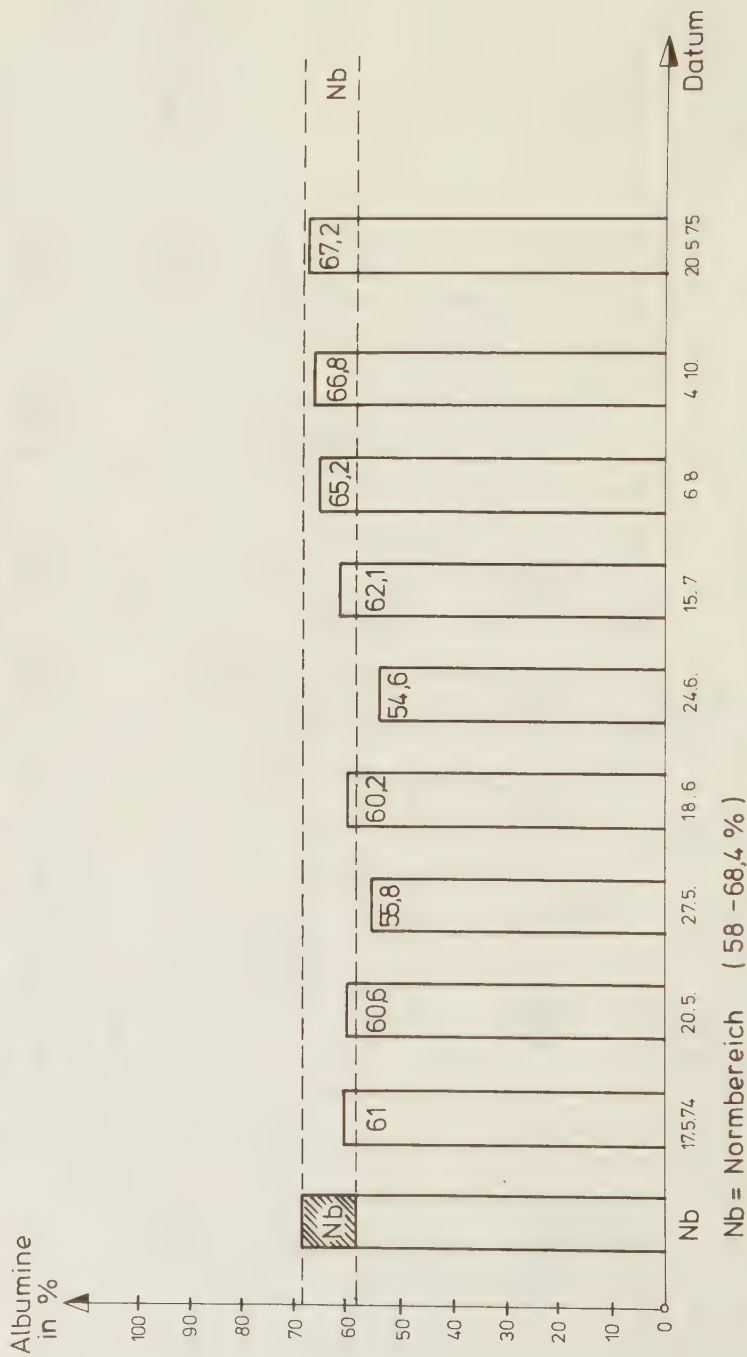


Abb. 4 a

Gesamteiweiß im Serum bei Fall 1 während des
Verlaufs der Herpes - Enzephalitis



Serumelektrophorese :

Albumine in % bei Fall 1 während des Verlaufs
der Herpes-Enzephalitis

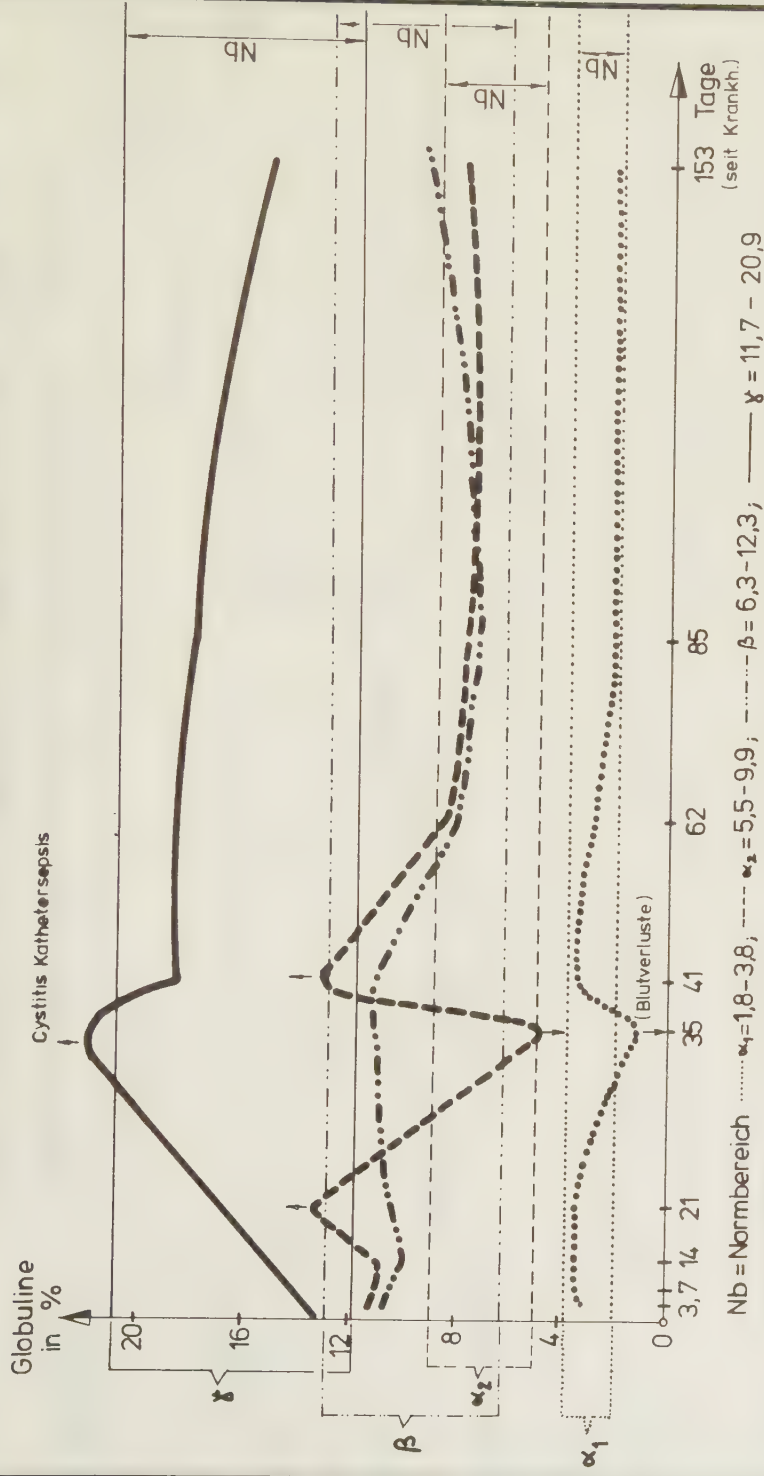


Abb. 4c

Elektrophorese: Veränderung der Globuline in % bei

Fall 1 während des Verlaufs der Herpes - Enzephalitis

Erythrozyten

Anzahl = $n \times 10^6 / \text{mm}^3 / \text{Blut}$

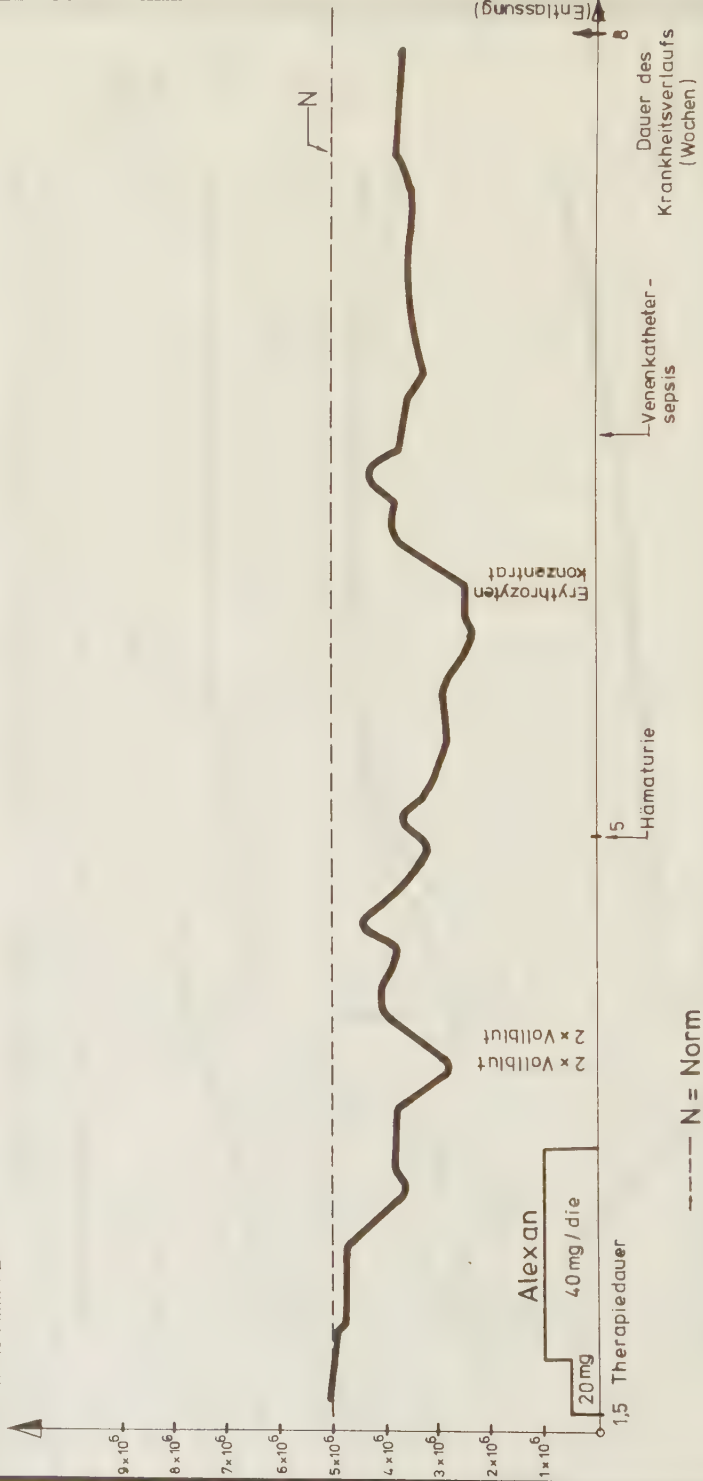


Abb. 4 d

Veränderung der Anzahl der Erythrozyten während des Verlaufs der Herpes-Enzephalitis bei Fall 1

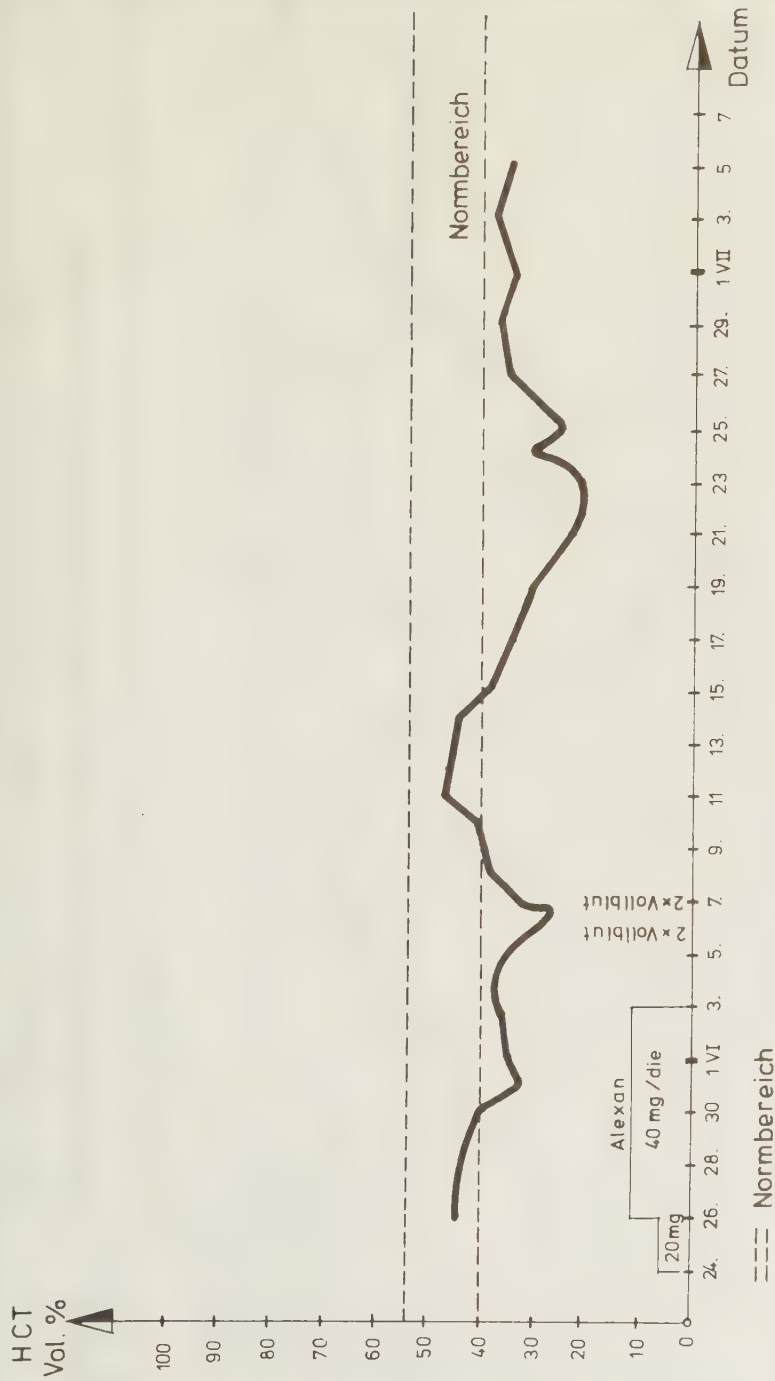
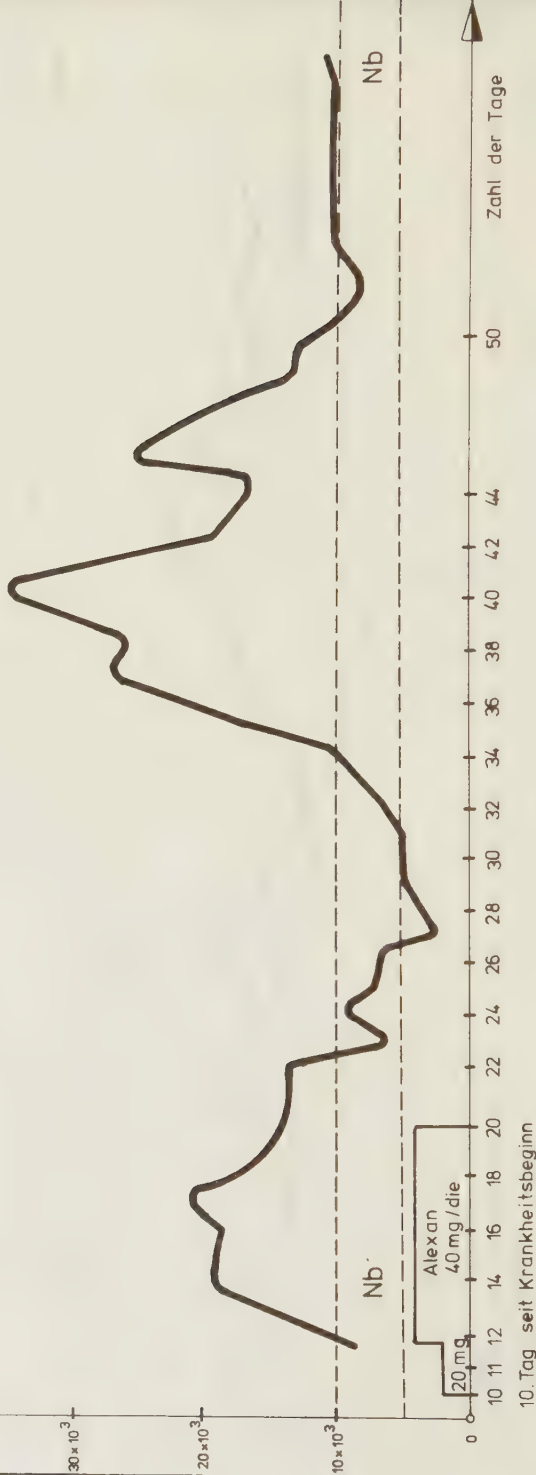


Abb. 4f

HCT Erythrozytenanteil/Plasmavolumen bei Fall 1 während
des Krankheitsverlaufs der Herpes-Enzephalitis

Leukozyten

▲ Anzahl = $n \times 10^3 / \text{mm}^3 / \text{Blut}$



----- Nb = Normbereich

Veränderung der Anzahl der Leukozyten während
des Verlaufs der Herpes-Enzephalitis bei Fall 1

Thrombozyten /mm³ Blut

Anzahl = $n \times 10^5$

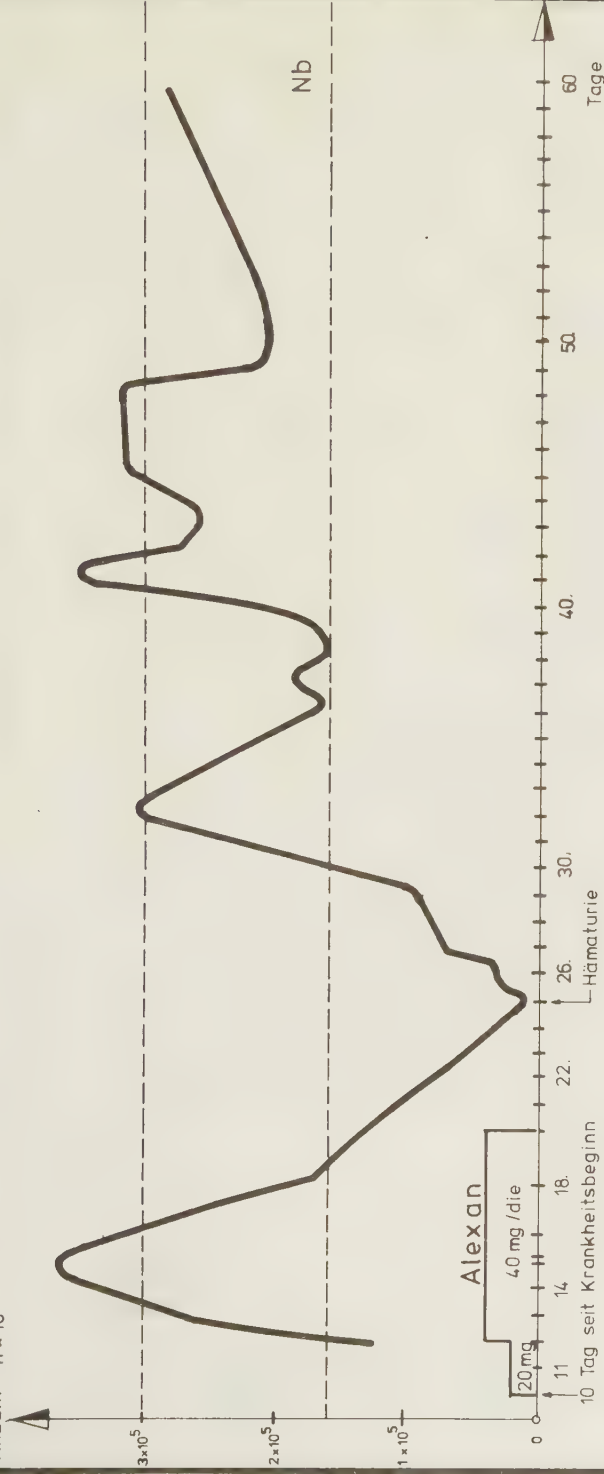


Abb. 4 h

Veränderung der Anzahl der Thrombozyten während des
Verlaufs der Herpes-Enzephalitis bei Fall 1



Abb. 5a

Veränderung der Gesamteiweißmengen im Liquor während des Verlaufs der Enzephalitis bei Fall 2

Zellen / mm³ Liquor (Fall 2)

Anzahl

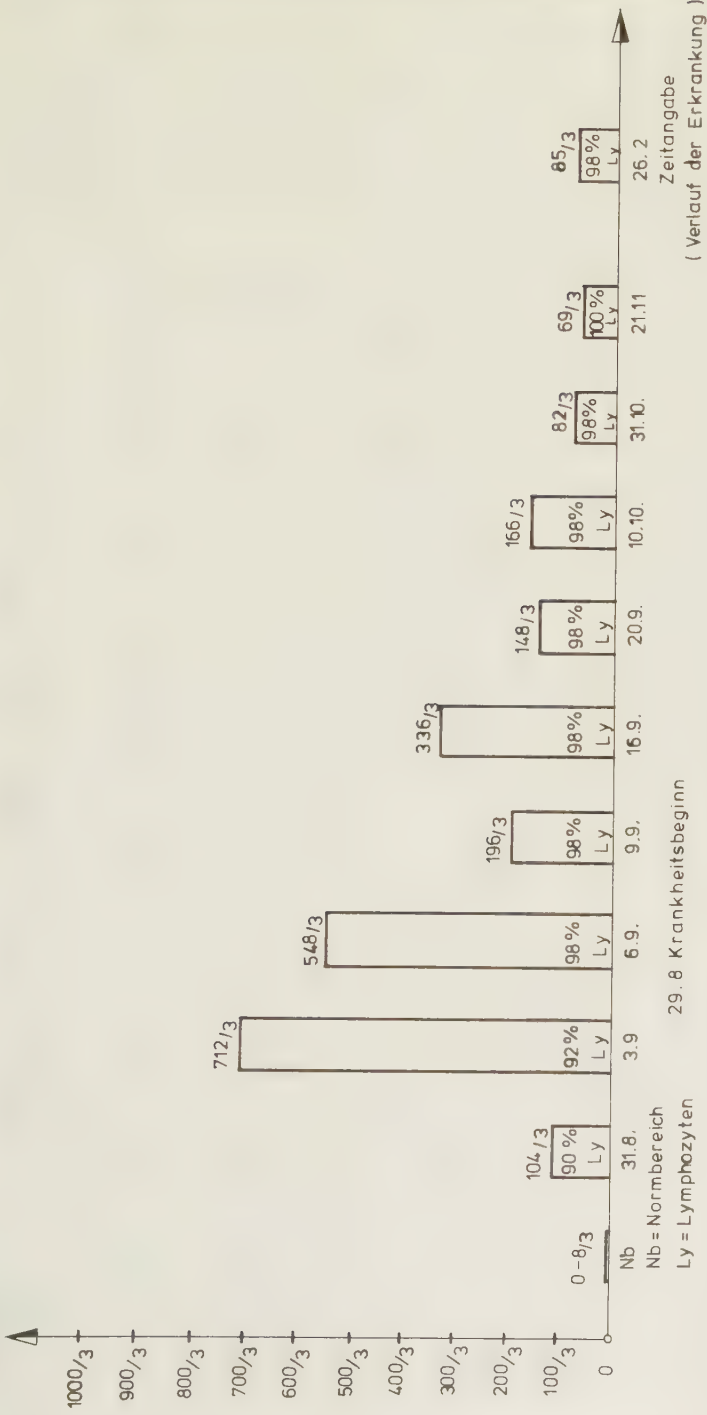


Abb. 5 c

Pleozytose (Zellen / mm³) im Liquor :

Veränderung während des Verlaufs der Enzephalitis bei Fall 2

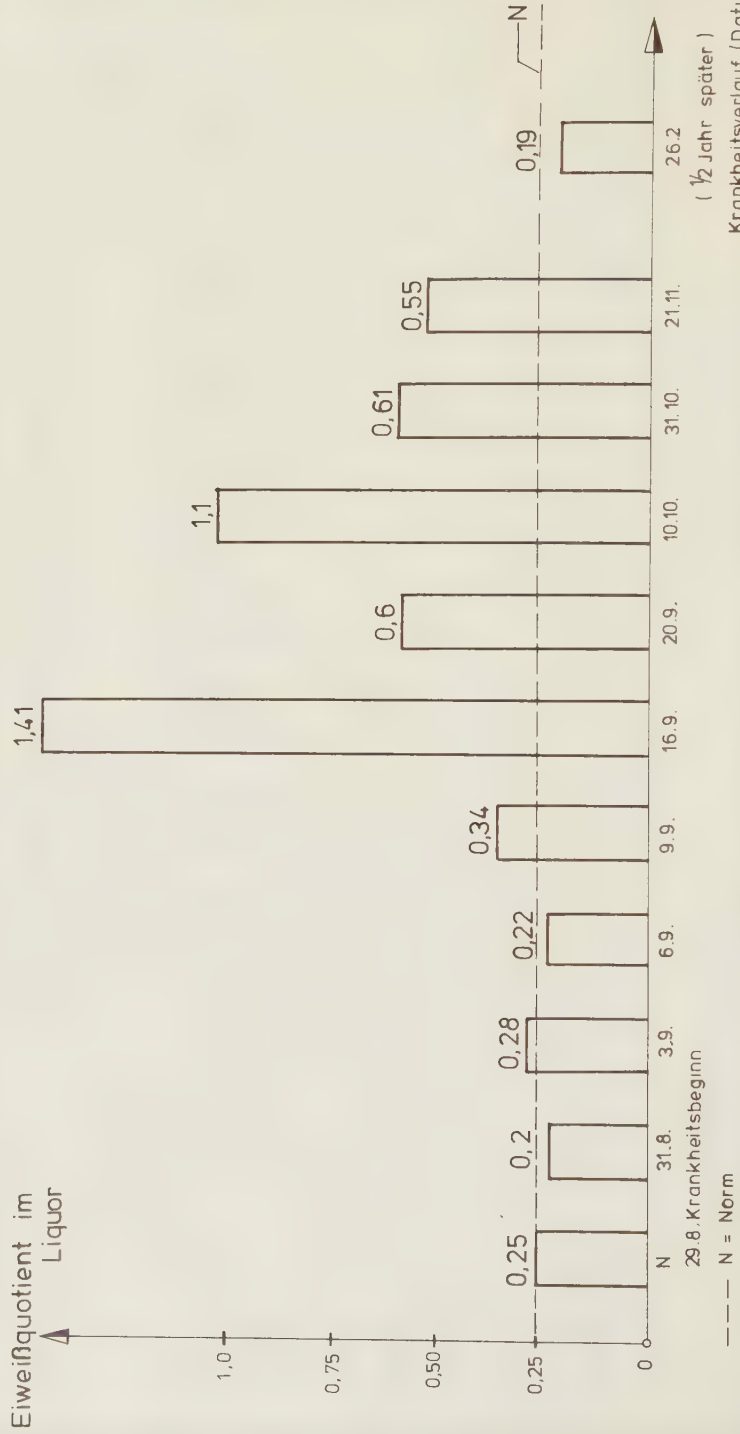


Abb. 5d

Eiweißquotient $\frac{\text{GLOBULINE}}{\text{ALBUMINE}}$ im Liquor :

Veränderung während des Verlaufs der Herpes Enzephalitis bei Fall 2

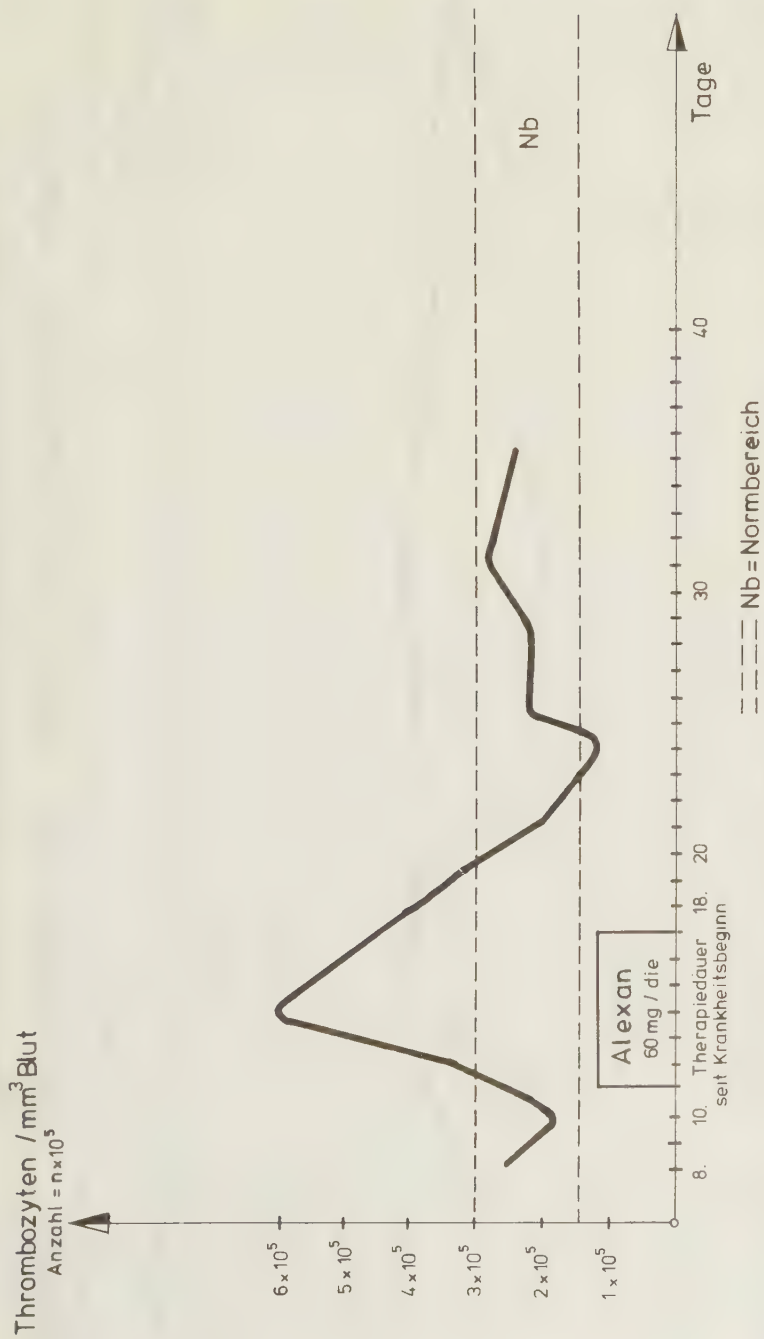


Abb. 6a

Veränderung der Anzahl der Thrombozyten während
des Verlaufs der Herpes-Enzephalitis bei Fall 2

10^6 Erythrozyten / mm³ Blut

Δ

n

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

N

Alexan

60 mg/die

Krankheitsbeginn—23.8. 19. 5.9. 9.9. 13.9. 17.9. 21.9. 25.9. 29.9. 3.10. 7.10. 11.10. 15.10. 19.10. 23.10. 27.10. 31.10. 4.11. 8.11. 12.11. 16.11. 20.11. 27.11. 26.2

zeitlicher Ablauf der
Enzephalitis

----- N=Norm

Datum

Abb. 6b

Veränderung der Anzahl der Erythrozyten während
des Verlaufs der Herpes-Enzephalitis bei Fall 2

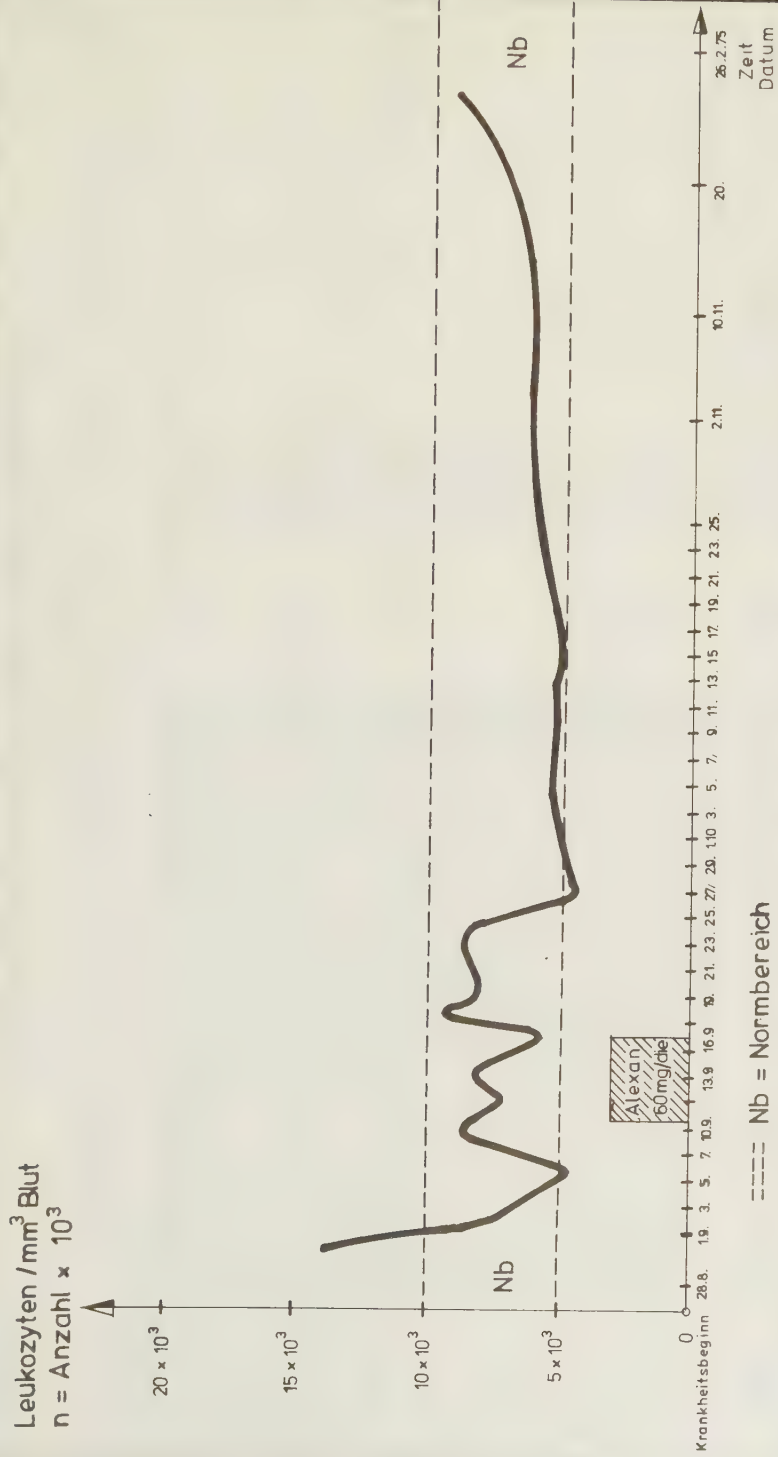


Abb. 6 c

Veränderung der Anzahl der Leukozyten während des
Verlaufs der Herpes-Enzephalitis bei Fall 2

▲ Dosis
mg/m²

gut schlecht gut gut gestorben gestorben gut gut gut Erfolg

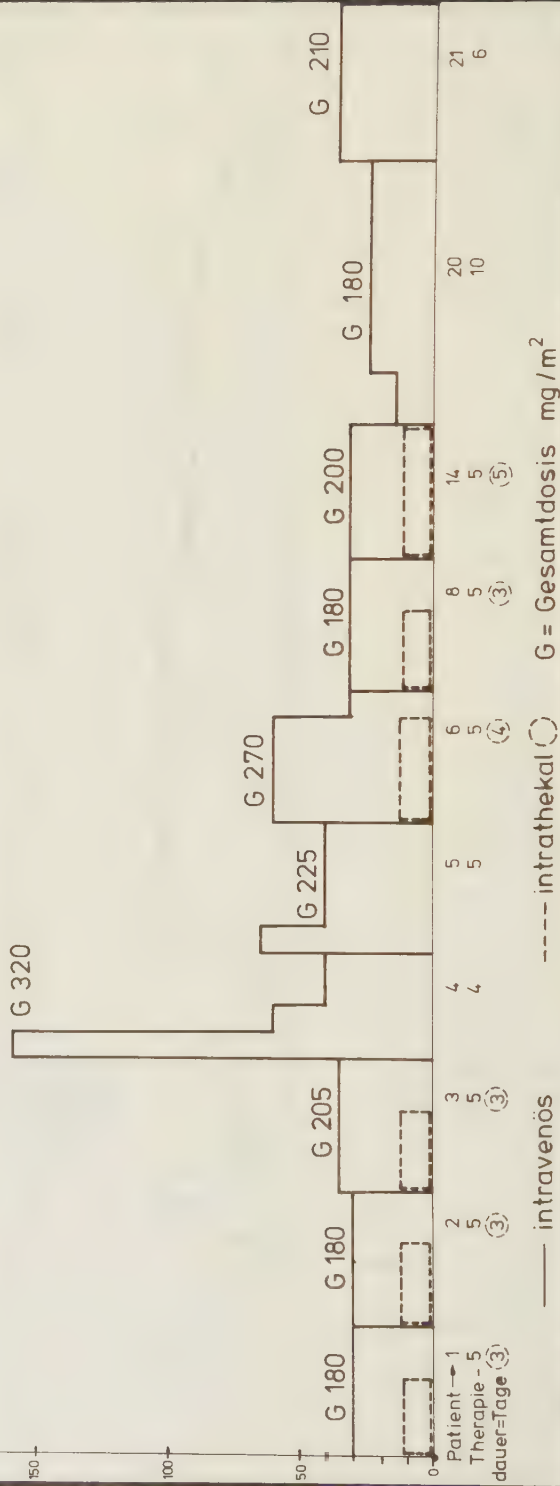


Abb. 7

Therapie mit Cytosinarabinosid an 10 Herpes-Enzephalitis Fällen
(1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 14, 20, 21)

Dosierung einiger Fälle aus Tabelle III

Behandelte Enzephalitisfälle

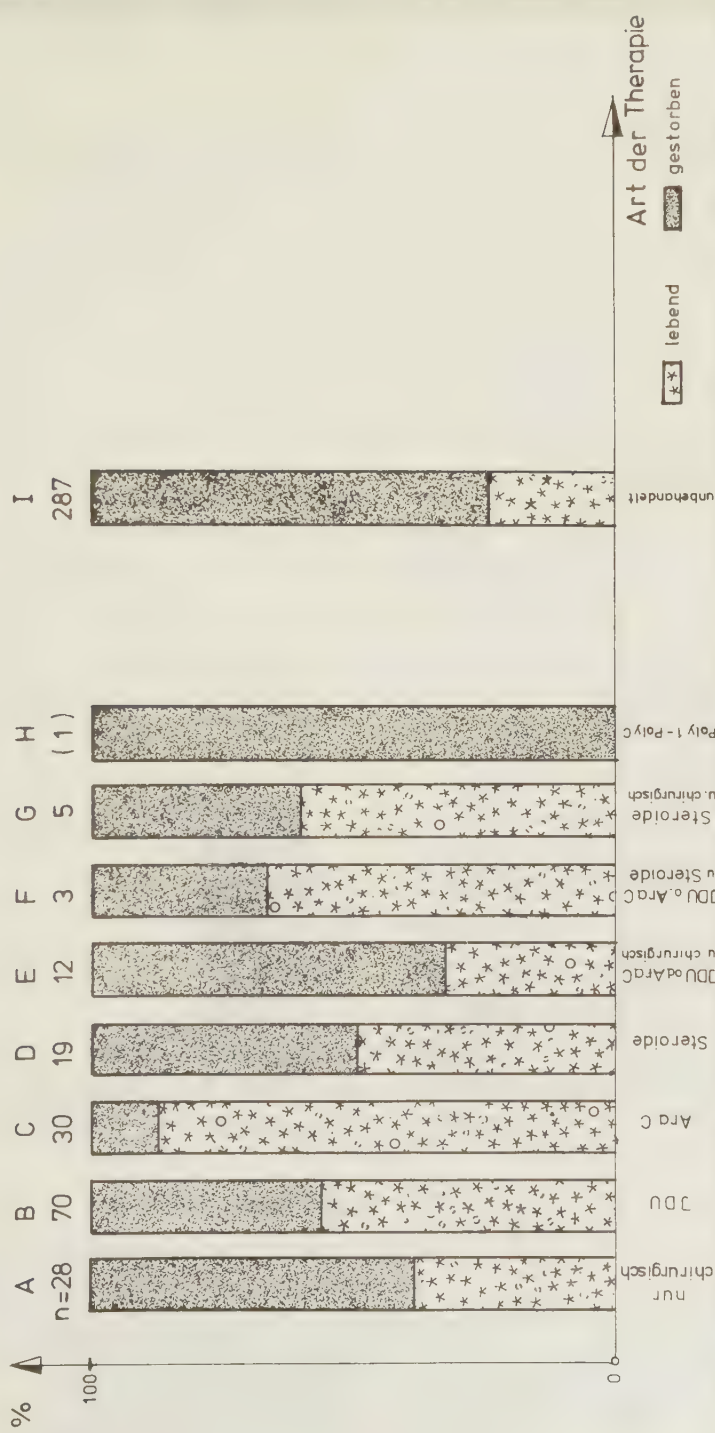


Abb. 8

Prozentuale Aufgliederung der behandelten Enzephalitisfälle nach spezifischer bzw. unspezifischer Therapie hinsichtlich des Überlebens, jeweils bezogen auf 100% (s. Tabelle II)

Zahl der Fälle

n ↑

500

400

300

200

100

n=455

168

287

Zahl der
Fälle gesamt

behandelt

unbehandelt

Therapie →

✱ ✱ ✱ lebend

gestorben

Abb. 9

Aufteilung des gesamten Patientengutes
in : behandelte Enzephalitistfälle
 und unbehandelte Enzephalitistfälle

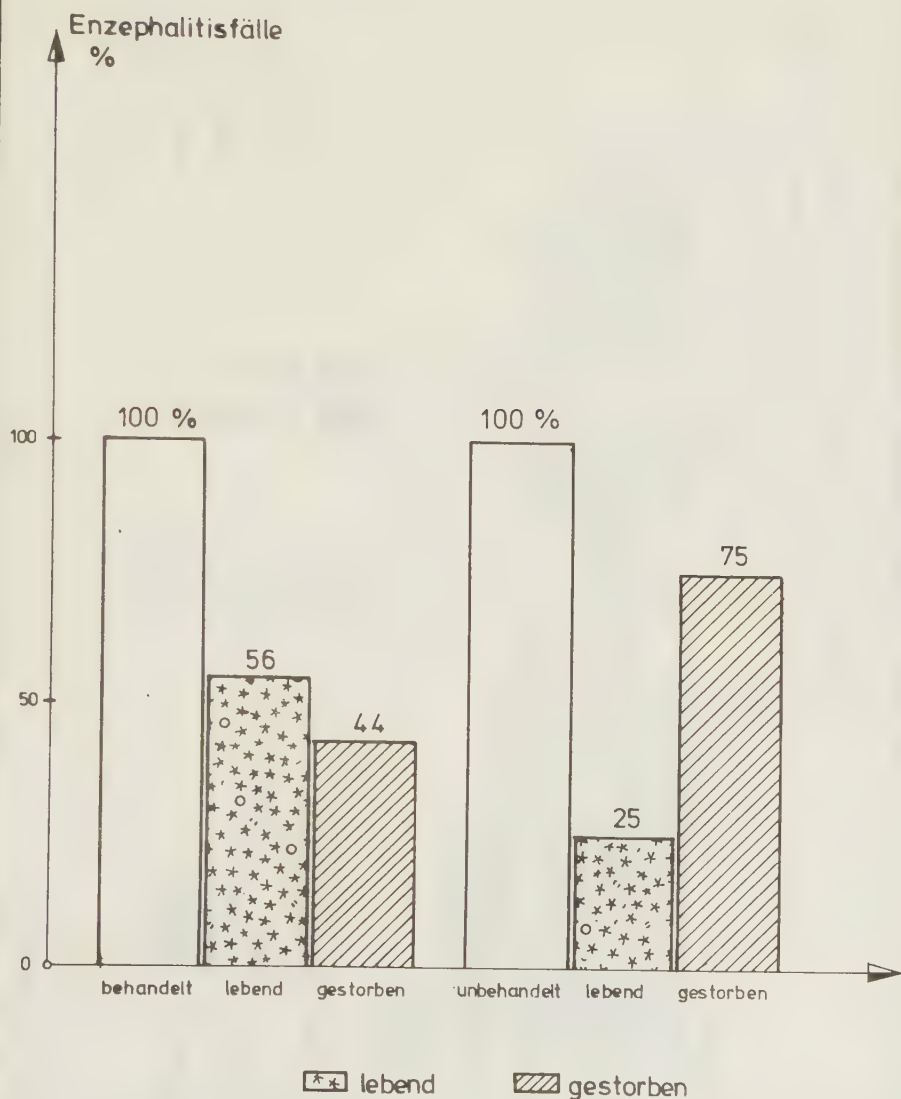


Abb. 9a

Prozentuale Aufgliederung:
Gegenüberstellung von unbehandelten
zu behandelten Enzephalitisfällen

Zahl der Enzephalitisfälle

in %



Abb. 10

Prozentuale Aufgliederung behandelter und unbehandelter Enzephalitisfälle, deren Erfolgsbeurteilung (Restschäden) in der Literatur ausführlich beschrieben ist

(Tabelle IV)

Zahl der Enzephalitisfälle
in %

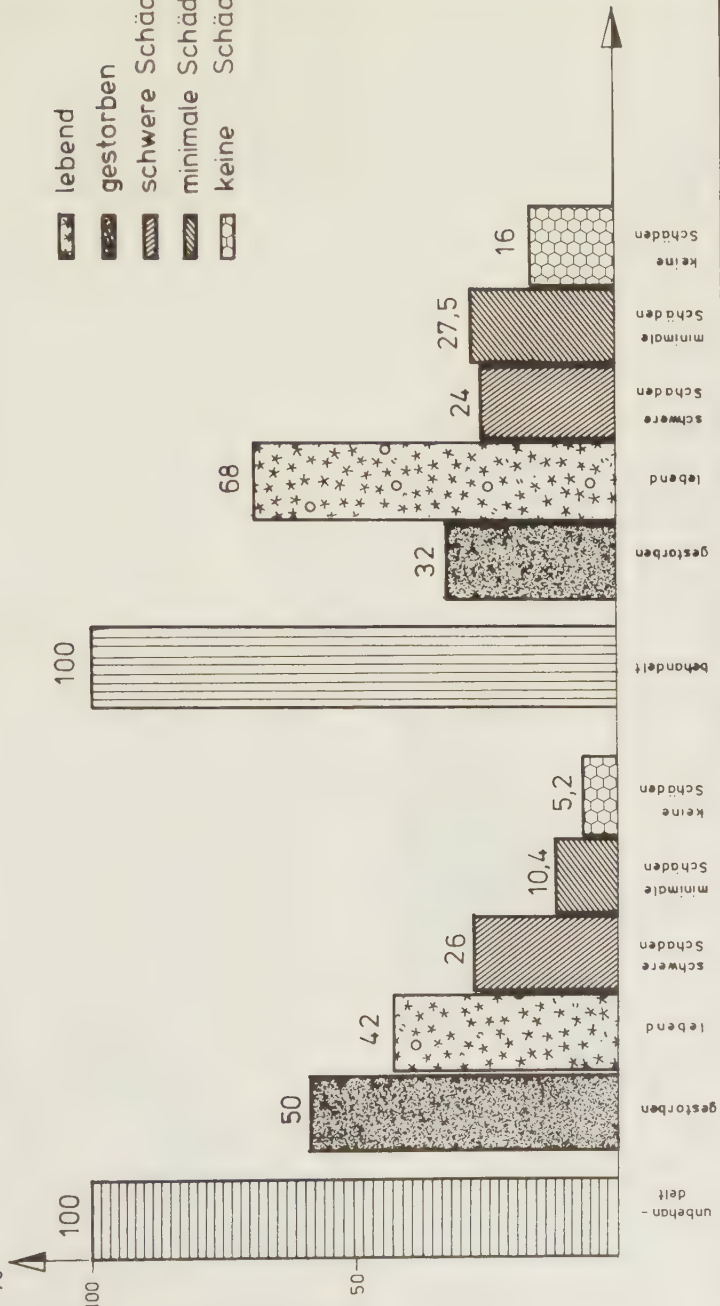


Abb. 10a

Gegenüberstellung behandelter und unbehandelter
Patienten, jeweils bezogen auf 100 % (Tabelle IV)

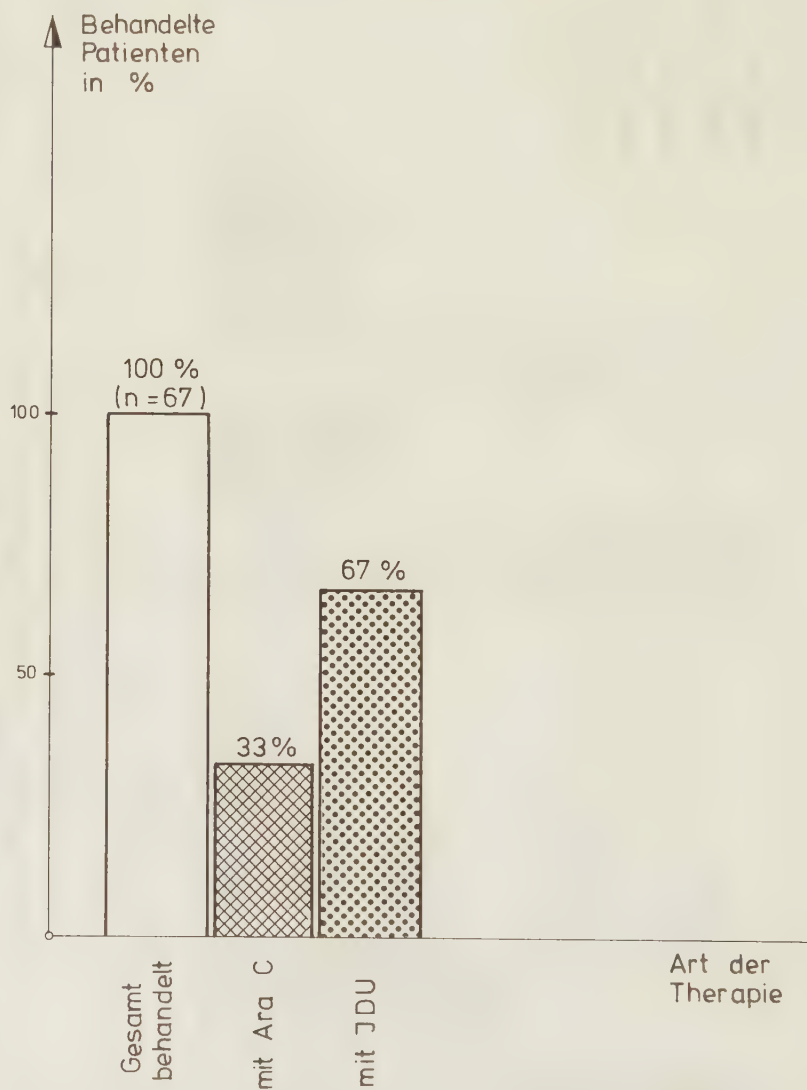


Abb. 11

Prozentuale Aufgliederung nach
Therapie mit Ara C und JDU

Zahl der Fälle
in %

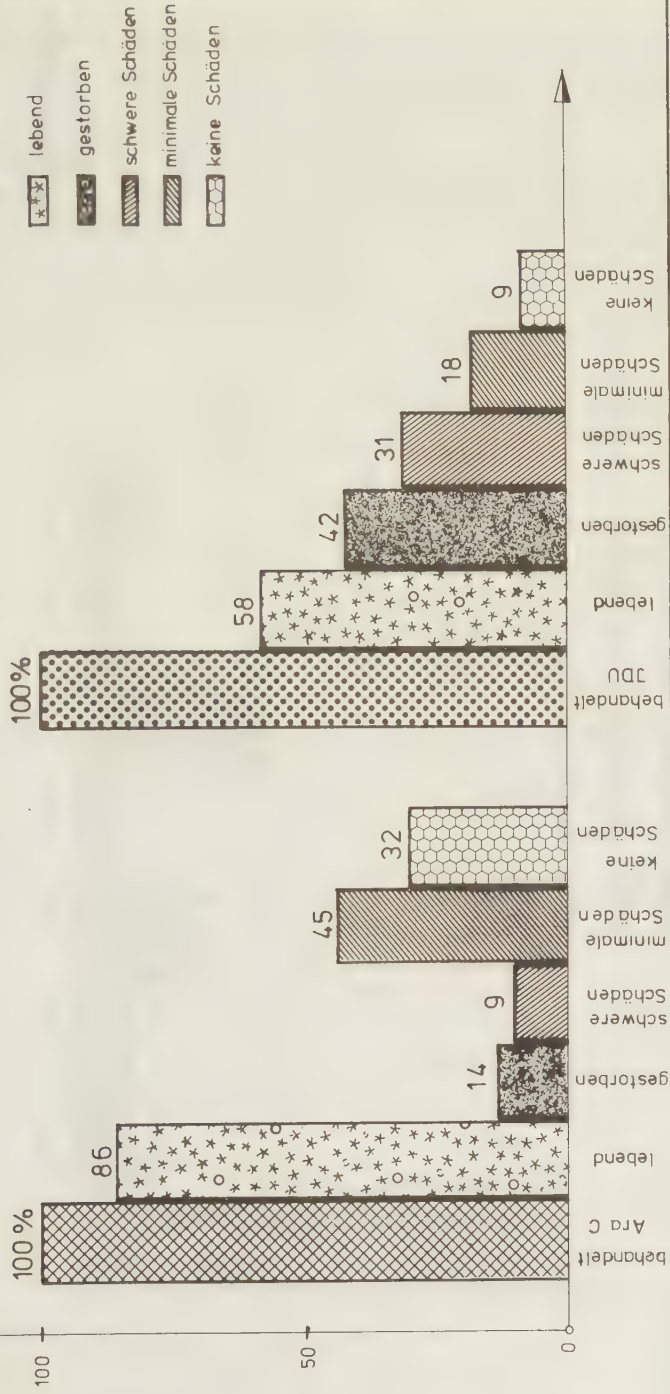


Abb. 11a

Prozentuale Aufgliederung der Therapieerfolge bei den
mit JDU und Ara C behandelten Enzephalitisfällen

Anzahl der Patienten

-  Überleben ohne oder mit minimalen Restschäden
-  Überleben mit schweren Restschäden
-  Sterbequote



Tabelle I : Wirkung der spezifischen bzw. unspezifischen Therapie oder Nichtbehandlung bei aus der Literatur bekannten und eigenen Enzephalitiserkrankten

Literatur- angabe	Erkrankungs- fälle	Therapie		Erfolgsbeurteilung				
		behandelt	unbeh.	gestorben	lebend	davon Folgeschaden		
						schwere	leichte	kein
(OZ)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
2	22		8	7	1			1
		14 (IDU)		6	8	6		2
26	1	1 (AraC)			1		1	
39,82	11	11 (IDU)		4	7	2	3	2
34	16	16 (IDU)		6	10	5	5	
64	16		10	3	7	5	2	
		6 (IDU, AraC)		3 (IDU)	3	1 (AraC) 1 (IDU)	1 (AraC)	
71	369		268	205	63			
		101		52	49			
11	6	6 (AraC)		2	4	1	1	2
70	1	1 (AraC)		1				
9	1	1 (AraC)			1			1
43	1	1 (AraC)			1		1	
39	4	4 (AraC)			4		3	1
32	1	1 (AraC)			1		1	
24	1	1 (AraC)			1		1	
4	2	2 (AraC)			2		1	1
			1	1				
eigene Fälle	2	2 (AraC)			2			2

Tabelle Ia : Prozentuale Aufteilung des gesamten Patientengutes in unbehandelte und behandelte Enzephalitisfälle mit Erfolgsbeurteilung hinsichtlich des Überlebens (s. hierzu Abbildungen 9 und 9a)

Literaturangaben	Zahl der Fälle, davon behandelt			Erfolg		davon				Erfolg			
				lebend	gest.	gest.		unbehandelt		lebend	gest.	gest.	
(OZ)	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
2,4,9,11,24,26, 32,34,39,43,64, 70,71,82 eigene Fälle	455	168	37	94	56	74	44	287	63	216	75	71	25

Tabelle II : Ergebnisse aufgrund der spezifischen bzw. unspezifischen Therapie an 166 aus der Literatur bekannten und 2 eigenen behandelten Enzephalitisfällen hinsichtlich des Überlebens (s. hierzu graphische Darstellung Abb. 8)

Literatur- angaben	zusammen- gefaßt	Art der Therapie	Zahl d. Fälle	Erfolgsbeurteilung			
				lebend		gestorben	
(OZ)	Buchstabe		(n)	(n)	(%) ^x	(n)	(%) ^x
71	A	nur chirurgisch	28	11	38	17	62
71,2,26,39 82,64	B	IDU	70	39	56	31	44
71,4,9,11, 32,39,24, 43,64,70, eigene F.	C	AraC	30	26	87	4	13
71	D	nur Steroide	19	9	48	10	52
71	E	IDU oder AraC und chirurg.	12	4	33	8	67
71	F	IDU oder AraC und Steroide	3	2	67	1	33
71	G	Chirurgisch und Steroide	5	3	60	2	40
71	H	Poly 1 - Poly C	1	0	0	1	100
71,2,26,39 82,34,64,4	I	unbehandelte F.	287	71	25	216	75

(^x) Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf 100 % der therapierten Fälle

Tabelle III Spezifische Therapie mit Cytosin-Arabinosid bei 21 Herpes-Enzephalitis-Fällen

Autoren	Fall	Alter	Geschl.	Diagnose durch	Cytarabin Dosis/die	Behandlungsdauer	Applikationsart	Klinisches Bild	Behandlungsergebnis	Nebenwirkungen
(Name)	(OZ)	(Jhr)		Methodik	(a)=mg/m ² (b)=kg/KG	(Tage)	(i.v., i.th.)	(Symptome)	(Wertung)	(Erscheinungsform)
Chow, A.W. et al. (77)	1	14 Tg.	♂	Anti-HSV-2NT	30 (a)	5	i.v. i.th.	Ausschlag (Blasen)	Überlebte, keine neurolog. Mängel	Thrombozytopenie
				Anti-HSV-2IgM (L+S) HS-Virus Biopsie Liquor	10 (a)	3		Lebervergr.		
	2	14 Tg.	♂	Anti-HSV-2NT	30 (a)	5	i.v. i.th.	Blasen	Überlebte, ernste neurolog. Mängel	
				Anti-HSV-2IgM	10 (a)	3		Iktus Lethargie Apnoe Krämpfe		
	3	34	♀	KBR	35 (a)	5	i.v. i.th.	Überlebte, minimale neurolog. Mängel		
				EEG Liquor EM	10 (a)	3				
	4	29	♀	KBR	160 (a)	1	i.v.	Eregtheit	Überlebte, zunächst Desorientiert, Besserung nach IDU	
				EEG Liquor Virus EM (L+S) Virus EM (nicht IDU) Scintigr. Carotis-angiogr.	60 (a) 40 (a) 160 (a) 160 (a) 56 f. 4Tg	4 1 2		Kiertheit Stupor keine neurolog. Mängel Krämpfe		
	5	39	♀	KBR	65 (a)	1	i.v. i.v.	Verwirrung	Starb nach 3 Wochen nach Therapie	
				Biopsie EEG	40 (a)	5 4		Koma Krämpfe		
	6	55	♀	Liquor Virus EM Scintigr.		4	i.v. i.v. i.th.	Koma	Starb 4 Tage nach Therapie	
				Biopsie Virus EM EEG	60 (a) 30 (a) 10 (a)	5 1 4				
Price R. et al. (70)	7	40	♂	Liquor Scintigr. EEG Carotis-angiogr. Th.beg. Kultur n. 4 Wo. KBR s. Krankheitsbeginn Liquor Immunl.	45 mg total/d	10	i.ventrikul.	Starb 7 Wochen nach Krankheitsbeginn	Thrombozytopenie Leukozytopenie	
Chow, A.W. et al. (79)	8	34	♀	Liquor Biopsie Liquor	30 (a) 10 (a)	5 3	i.v. i.th.	Koma	Überlebte, minimale Restschäden	Retikulozytopenie Leukozytopenie Thrombozytopenie
				KBR	30 (a)	5		"Grippler Infekt" Kopfschmerzen Krämpfe Verwirrung Dysphasie Koma		
Liver-ridge A.A. et al. (45)	9	35	♂	Virus EM Liquor EEG Carotis-angiogr. Biopsie	300 mg/d	6	i.v.		Überlebte, minimale Restschäden	Thrombozytopenie Agranulozytose
Tel-	10	20	♂	Biopsie	-	-	-	Überlebte.		Retikulozytopenie

Tabelle IV : Prozentuale Aufgliederung behandelter und unbehandelter Enzephalitisfälle, deren Erfolgsbeurteilung in der Literatur hinsichtlich der Restschäden ausführlicher beschrieben ist, einschließlich eigener Enzephalitisfälle (s. Abb. 10 und 10a)

		Spezifisch behandelte Fälle		unbehandelte Fälle	
		lt. Lit.: 11,70,9,43,39,32 24,4,64,eigene F.		lt. Lit.: 2,26,39,82,34 64	
		Fälle (n)	Fälle (%)	Fälle (n)	Fälle (%)
Gesamt	86	67	78	19	22
davon:					
gestorben		22	32	11	58
überlebt		45	68	8	42
davon:					
mit Restschäden					
schwer		16	24	5	26
leicht		18	27,5	2	10,4
keine		11	16	1	5,2

Tabelle V : Prozentuale Aufgliederung der mit Cytosin-Arabinosid (AraC) und Idoxuridin (IDU) behandelten Enzephalitisfälle, einschließlich der eigenen Fälle mit Erfolgsbeurteilung (s.Abb. 11 und 11 a)

	Mit Cytosin-Arabinosid (AraC) behandelte Fälle		Mit Idoxuridin (IDU) behandelte Fälle	
	lt. Lit.: 4,9,11,24,26, 32,29,43,64,70 eigene Fälle		lt. Lit.: 2,34,39,64,82	
	Fälle (n)	Fälle (%)	Fälle (n)	Fälle (%)
Gesamt	22	33	45	67
davon gestorben	3	14	19	42
überlebt	19	86	26	58
davon Restschäden				
schwer	2	9	14	31
leicht	10	45	8	18
keine	7	32	4	9

LEBENS LAUF

Am 30. März 1941 wurde ich, Edith Knott, geb. Ganter als Tochter des Ing.-Kaufmanns und seiner Ehefrau Gertrud in Dresden geboren.

1947 Einschulung in Leipzig

1953 politisch bedingte Flucht meiner Eltern mit meinen beiden Brüdern und mir in die Bundesrepublik Deutschland.

Ab 1953 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Stuttgart-Feuerbach.

1961 Reifeprüfung

Danach zunächst Studium an dem Päd. Institut in Stuttgart.

1963 -1969 Studium der Medizin in Freiburg und an der Ludwig Maximilians-Universität in München.

1969 Eheschließung mit Herrn Dipl.-Ing. Walther Hj. Knott.

Aus dieser Ehe stammen zwei Töchter, geboren im Februar 1970 und November 1973.

1970 Staatsexamen (Beendigung der Ärztl. Prüfung im Juni 1970).

1971 und 1972 Medizinalassistentenzeit in München (Chirurgische Klinik und Poliklinik r.d. Isar) und Rosenheim (Städt. Krankenhaus).

Ab 1976 ärztliche Tätigkeit bei der Bundeswehr (Hochschule und Sanitätsakademie in München).



